

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الطب البشري



عقم الذكور في الطب التناسلي

Male Infertality in Reproductive Medicine

دراسة أعدت لنيل إجازة دكتور في الطب البشري M. D

إعداد الطلاب:

أحمد العليوي	أحمد الهادي الحاج عيسى
ابتهاج قريد	رؤى الصحن
عمر البوشي	عمرو المصري
مها عرواني	ميرنا الشعار

بإشراف الدكتور: جهاد اللجمي

العام الدراسي:٢٠٢٠-٢٠٢١

الإشراف الأكاديمي:

نائب العميد للشؤون الإدارية	نائب العميد للشؤون العلمية	عميد كلية الطب البشري
د. محمد صفا زودة	أ. د. حيان العلواني	أ. د. محمد أيمن الصباغ

نهدي رسالتنا هذه إلى المعلمين الأفاضل و أساتذتنا في كلية الطب البشري في حماة

كما نتقدم بالشكر إلى من منحنا الكثير من وقته و علمه

إلى من نفتخر به و نقتدي به

إلى الطبيب المحترم د. جهاد اللجمي حفظه الله لفضله الكريم بإشرافه على رسالة التخرج

الفهرس

1 الفيزيولوجيا المرضية للعقم عند الذكور

Pallav Sengupta and Chak-Lam Cho

- الفيزيولوجيا المرضية للعقم عند الذكور تتضمن آليات معقدة متعددة المتغيرات.
- عدم انتظام المحاور الهرمونية وتداخل الغدد الصماء يؤثر سلباً على الوظائف التناسلية للذكور.
- الاضطرابات الخصوية تضعف بشكل مباشر معايير السائل المنوي.
- تؤثر الاعتلالات ما بعد الخصوية على نضج النطاف ونقلها.

المقدمة:

يبدو أن الجهاز التناسلي الذكري يمتلك وظائف مبسطة لإنتاج النطاف والتستوستيرون، لكن الآليات الأساسية أكثر تعقيداً بكثير ولم يتم الكشف عنها بالكامل بعد. أدت هذه الآليات المحيّرة للوظائف التناسلية الذكرية إلى سوء فهم للأسباب الفعلية لعقم الذكور في حوالي 50٪ من الحالات. قد ينعكس اضطراب خصوبة الذكور عبر معايير النطاف الضعيفة من خلال عوامل متعددة المتغيرات في مستويات مختلفة. مسببات العقم عند الذكور قد تعمل على المستويات قبل الخصوية أو مستويات التنظيم العصبية الصماوية. عوامل أخرى قد تؤثر بشكل مباشر على المواقع داخل الخصوية، مما يؤثر على وظائف خلايا سيرتولي، خلايا لايديغ والخلايا المنتشة. يمكن أن تحدث الاضطرابات أيضاً في الطبقات ما بعد الخصوية، مما يضعف نضج النطاف ونقلها. إلى جانب المفهوم التقليدي للفيزيولوجيا المرضية لعقم الذكور،

هناك ظهور لعلم المناعة التناسلية للذكور وكذلك علم الوراثة التناسلية وعلم التخلق، والتي قد تؤدي تحويراتها إلى أشكال مختلفة من ضعف خصوبة الذكور. يعد التقييم المناسب لعقم الذكور على مستويات مختلفة أمراً ضرورياً لتدبيره بشكل فعال. يمكن اعتماد العلاج الموجه لعامل ذكوري محدد مع أو بدون تقنيات الإنجاب المساعدة (ART) لتدبير عقم الذكور.

هذا الفصل هو ملخص موجز للفيزيولوجيا المرضية لعقم الذكور الذي يدمج الافتراضات الكلاسيكية والحديثة. يلخص مفاهيم الوظائف التكاثرية للذكور وعواملها التنظيمية. وأخيراً، يتم توضيح الآليات التي من خلالها تضعف الوظائف التكاثرية أو مُنظّماتها، بشكل فردي أو جماعي، مما يؤدي إلى العقم عند الذكور.

فيزيولوجيا التكاثر الذكرية: خلاصة

يسهل الإدراك الباكر لكل من بنية وفيزيولوجيا الجهاز التناسلي الذكري وضع تصور للآليات الفيزيولوجية المرضية المعقدة لعقم الذكور. للجهاز التناسلي الذكري ثلاث وظائف أساسية: إنتاج النطاف (spermatogenesis) والهرمونات (steroidogenesis)، بالإضافة إلى التخزين الذي يتبعه قذف النطاف في الجهاز التناسلي الأنثوي. مع ذلك، فإن إنجاز هذه الوظائف يتطلب عملاً منظماً لخلايا الخصية بما في ذلك الخلايا المنتشة، خلايا سيرتولي وخلايا لايديغ استجابةً لتنظيم الغدد الصماء. يتكون الجهاز التناسلي الذكري جنباً إلى جنب مع كيانه التنظيمي من مراكز الدماغ، التي تنظم إطلاق الغدة النخامية لموجهة الغدد التناسلية والسلوك الجنسي؛ زوج من الخصى، التي تنتج النطاف والهرمونات؛ نظام الأقنية (الأسهر والبربخ)، الذي يخزن وينقل النطاف؛ الغدد الجنسية الإضافية (الحويصلات المنوية، البروستات والغدد البصلية الإحليلية) لدعم حيوية النطاف؛ والقضيب. يخضع تكوين النطاف وتكوين الستيرويد لتنظيم الغدد الصماء عبر موجهة الغدد التناسلية للغدة النخامية، الهرمون اللوتيني (LH) والهرمون المحفز للجريب (FSH). من المعروف أن منطقة ما تحت المهاد (الوطاء) هي مركز معالجة المعلومات وفقاً للإشارات الخارجية والداخلية. من خلال التحرير النابض للهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH)، فإنه يحفز إفراز الغدة النخامية الأمامية، LH وFSH، التي ترتبط بالمستقبلات الموجودة على خلايا Leydig وخلايا Sertoli على التوالي. توجد خلايا Leydig داخل الأجزاء الخلالية وتنتج هرمون التستوستيرون. تقع خلايا

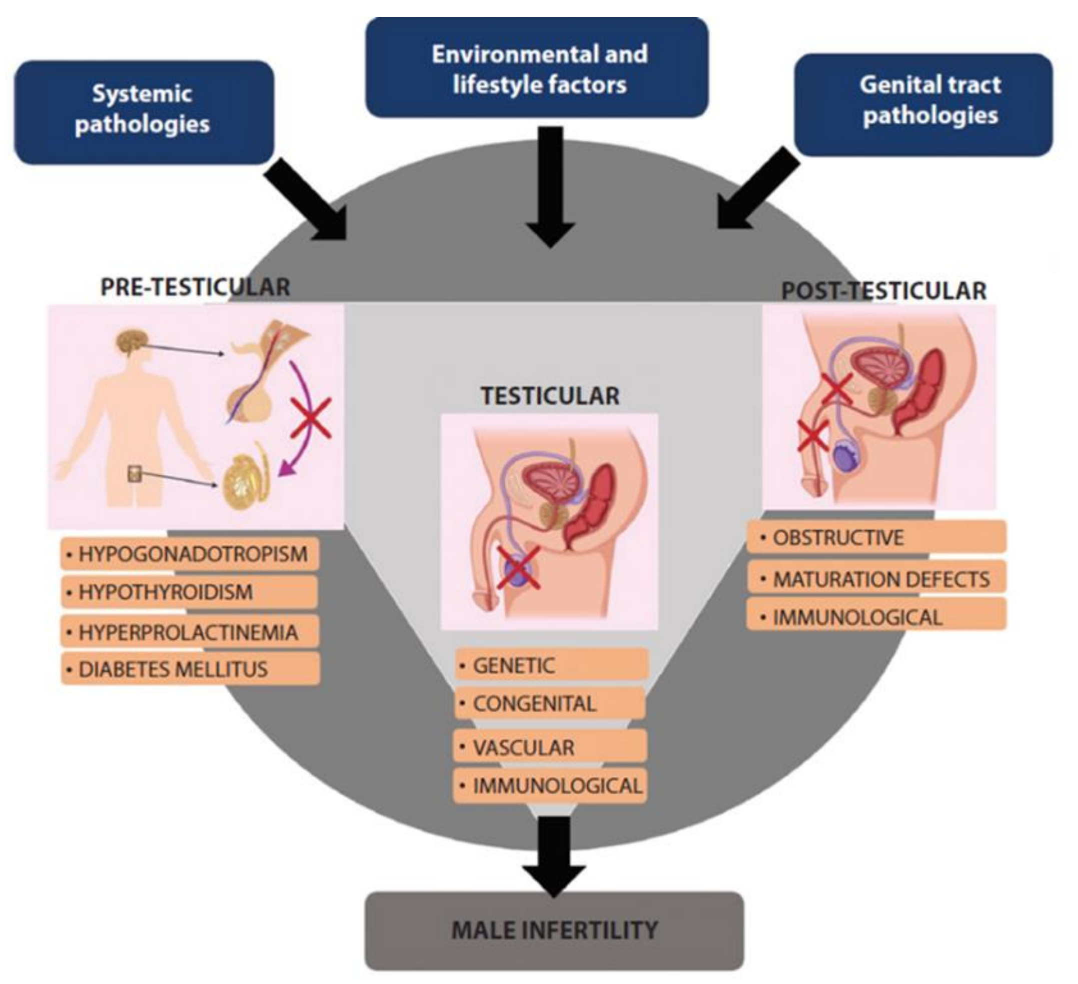
Sertoli على طول بطانة الأنابيب المنوية، وتدعم الخلايا المنتشة لتتطور خلال مراحل تكوين النطاف. تحتوي خلايا Sertoli على مستقبلات لكل من FSH وهرمون التستوستيرون وتنتج استراديول عند مستويات منخفضة. مساهمة أخرى لخلايا Sertoli هي إنتاج هرمونات بروتين سكري (إنهيبين، أكتيفين، فوليستاتين) التي تعدل إفراز هرمون FSH. التستوستيرون هو الأندروجين الرئيسي الذي يرسل التغذية الرجعية إلى الوطاء والغدة النخامية، ينظم تكوين النطاف مباشرة، يراقب السلوك الجنسي، ويعمل بمثابة الهرمون الجنسي الذكري الأساسي الذي يساعد في النمو الجنسي الأولي والثانوي.

يقوم نظام القناة، الذي يتكون من البربخ، الأسهر والإحليل، بتخزين النطاف حتى تكتسب القدرة على الإخصاب بحركية كافية ثم ينقلها إلى الجهاز التناسلي الأنثوي عبر القضيب. التغييرات في واحد أو أكثر من مكونات الجهاز التناسلي تترافق بتعديلات في الأعضاء التناسلية الأخرى والغدد الصماء المنظمة الخاصة بها.

مسببات العقم عند الذكور:

إن التعريف السريري لـ "العقم" بحد ذاته لا يطرح في كثير من الأحيان لغزاً مفاهيمياً حيث يتم وضع كل من الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة والعقم تحت نفس الفئة ولكنه يشير أيضاً إلى الفشل في تحقيق الحمل خلال السنة الأولى من الجماع غير المحمي. ومع ذلك، فإن العديد من الأزواج الذين يعانون من ضعف الخصوبة قد لا يحصل لهم حمل في الواقع خلال هذا الوقت المحدد ويتم تضمينهم تحت تعريف كونهم عقيمين. بالإضافة إلى ذلك، من بين جميع حالات العقم عند الذكور، حوالي 60٪ -75٪ من الحالات تبقى مجهولة السبب ولا يتم تشخيصها. ربما يغطي تشخيص العقم عند الذكور عدداً من المسببات المختلفة، والتي تعد مرة أخرى تناقضاً ميكانيكياً والعديد من الفرضيات تحاول تفسير الأسباب متعددة المتغيرات للحالات نفسها. قد تكون الاضطرابات الفيزيولوجية التي تؤدي إلى العقم عند الذكور مرتبطة بالفشل في إنتاج النطاف، خلل في أشكال النطاف ووظائفها، مشاكل في الانتقال على طول نظام القناة عبر القضيب أثناء القذف، اضطرابات إفرازية في الغدد الإضافية، واختلالات في الغدد الصماء. توجد مجموعة من المفاهيم لتفسير هذه الأحداث بشكل فردي أو في مجموعات، وفي معظم الأحيان، يصعب تحديد الآلية الدقيقة. في كثير من الحالات، يظل العقم عند الرجال مجرد لغز. تتراوح العوامل المساهمة

من الحالات المرضية الشديدة إلى المعتدلة، الأسباب الجهازية، العوامل البيئية، عوامل نمط الحياة، والضائقة الاستقلابية إلى الإجهاد التأكسدي (الشكل 1.1). يهدف هذا الفصل إلى معالجة الارتباك وكشف النقاب عن الآليات الفيزيولوجية التي تمهد الطريق لعقم الذكور، وشرح كل طبقات الوظائف التناسلية للذكور على المستوى قبل الخصوي، الخصوي، وبعد الخصوي.



الشكل 1.1: الأسباب الشائعة قبل الخصوية، الخصوية وبعد الخصوية لعقم الذكور.

الفيزيولوجيا المرضية قبل الخصوية:

التنسيق الدقيق لمحور الوطاء - الغدة النخامية - الخصى مع الهرمونات الأخرى ذات الصلة يحدد عمل الجهاز التناسلي الذكري. تحفز منطقة ما تحت المهاد (الوطاء) من خلال إفرازها النابض لـ GnRH الموجهات التناسلية النخامية، LH، وFSH، التي تنظم تكوين الهرمونات في الخصية وتكوين النطاف. يعمل كل من Activing Inhibin من الخصيتين بدورهما على آليات

التلقيم الراجع التي تؤثر على إفراز كل من GnRH الوطاء وموجهات الغدد التناسلية النخامية اللاحقة.

البحث منذ العقد الماضي، أكد وجود العديد من المكونات التي تلعب أدواراً حيوية في تنظيم الوظائف التناسلية للذكور، إلى جانب المخطط الكلاسيكي المحوري لمحور الوطاء - الغدة النخامية - الغدد التناسلية (HPG). من بين هذه المجموعات مجموعات ببتيدات RFamide الصغيرة التي تتكون من الشكل Arg-Phe-NH2 في النهاية C، والتي تسمى الهرمون المثبط لموجهة الغدد التناسلية (GnIH) والببتيدات المرتبطة به. تم التعرف على ببتيد أساسي آخر يحتوي على 54 من الأحماض الأمينية، هو كيسبيبتين، المشفر بواسطة جين KiSS-1. يُقال إن هذا الببتيد، الذي ينشط المستقبلات المقترنة ببروتين (GPR54 (G في منطقة ما تحت المهاد، هو قادح رئيسي للبلوغ ويمكن أن يُسبب حتى البلوغ المبكر عند الرجال.

قد يكون محور HPG مشوشاً بسبب تأثير عدد كبير من الإشارات الداخلية والخارجية، وأكثرها شيوعاً عن طريق هرمونات الإجهاد، والعديد من الأديبوكينات، ونظام المواد الأفيونية التأثير. يؤدي محور HPG المضطرب إلى عدم كفاية الهرمونات الجنسية وإنتاج المثبطات وبالتالي فقدان التلقيم الراجع السلبي لتنظيم إفرازات الغدة النخامية والوطاء. وبالتالي، هناك زيادة في أكتيفين المصل والإطلاق غير المنظم لـ GnRH وgonadotropins. هذا الارتفاع غير المرغوب به لـ LH وFSH يبلغ ذروته في الاختلالات التناسلية الذكرية. ومن ثم، فإن خلل التنظيم في محور HPG ينظم فعلياً تراكيز هرمونات الغدد التناسلية ويغير حساسية مستقبلات الحصين الخاصة بها، مما يؤدي إلى التشويش في إشارات مستقبلات الهرمون والارتفاع غير الطبيعي في إشارات GnRH وLH activing العصبية. قد يؤدي الإجهاد أيضاً إلى ارتفاع مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مما قد يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي (OS). قد يؤدي هذا إلى فرط أكسدة الدهون (LPO) في خلايا لايديغ والخلايا المنتشة، تعطيل البروتينات الدهنية، البروتينات الشدفية، وتثبيط أنشطة الانزيم الستيروئيدي المنشأ. الإجهاد التأكسدي OS يتوسط آثاره الضارة على خصوبة الذكور عن طريق تقليل إنتاج هرمون التستوستيرون من خلال التأثير على خلايا لايديغ أو بشكل غير مباشر عن طريق الاضطرابات التي تحصل في التنظيم الغدي في منطقة ما تحت المهاد أو الغدة النخامية الأمامية.

يؤدي انقطاع أو توقف إطلاق GnRH والتثبيط اللاحق لإفرازات LH وFSH إلى

قصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة الغدد التناسلية (HH). HH الثانوي والثالثي بسبب عوز هرمونات الوطاء والغدة النخامية، على التوالي، تختلف عن العوامل الأولية أو المعتمدة على الخصية. يتميز HH الثانوي أو الثالثي بمستويات طبيعية أو منخفضة من الجونادوتروبين مع انخفاض تركيز هرمون التستوستيرون. يمكن أن تحدث التشوهات الخلقية الناتجة عن عوز GnRH إما منفردة (HH الخلقي الطبيعي) أو جنباً إلى جنب مع ضعف حاسة الشم أو فقدان الشم، وهو ما يسمى متلازمة كالمان. إلى جانب نقص هرمون التستوستيرون، مشاكل الخصوبة، وفقدان الشم، غالباً ما يعاني مرضى متلازمة كالمان من اضطرابات عصبية وقلبية أخرى. وبالتالي، فإن قصور الغدد التناسلية يشكل تهديداً لخصوبة الذكور والوظائف الجهازية ويمكن أن يكون ناتجاً عن عوامل مختلفة بما في ذلك التقدم في العمر، البدانة، ومرض السكري من النوع 2. يتراجع تكوين الهرمونات تدريجياً مع تقدم العمر وتشير التقارير إلى أن الرجال الأكبر من 60 عاماً يمتلكون عموماً مستويات من هرمون التستوستيرون في الدم أقل من الحدود الدنيا لشاب بالغ نضج جنسياً. البدانة هي اضطراب استقلابي آخر منتشر في جميع أنحاء العالم يضعف بشدة المظهر الهرموني ويغير العديد من خصائص الهرمونات الاستقلابية، بما في ذلك تلك الخاصة بالأديبونكتين، الليبتين، الجريلين، الأوبستاتين، والأوركسين، والتي قد تؤثر بشكل فردي أو جماعي على محور HPG أو تغير وظائف الخصية بشكل مباشر. تؤدي زيادة عدد أو حجم الخلايا الشحمية بسبب البدانة إلى تغيرات جسدية وهرمونية تؤثر على خصوبة الذكور. قد تشمل التعديلات الجسدية زيادة درجة حرارة كيس الصفن وبالتالي تؤثر على تكوين النطاف ووظيفة الانتصاب (ED). تشمل الاضطرابات الهرمونية ارتفاع مستويات الأديبوكينات (اللبتين هو الأكثر شيوعاً)، الإستروجين، والأنسولين، وتناقص مستويات هرمون التستوستيرون. تساهم هذه التعديلات في مضاعفات خصوبة الذكور مثل فقد النطاف، قلة النطاف، زيادة مؤشر تفتت الحمض النووي للنطاف (SDF) وتقليل صفات السائل المنوي.

متلازمة عدم الحساسية للأندروجين هي حالة أخرى من القصور الهرموني الذكري الشديد، وهي اضطراب مرتبط بالصبغي X ناتج عن طفرات في جين مستقبلات الأندروجين مما يسبب مقاومة لأي أفعال أندروجينية لوظيفة التكاثر الطبيعية.

الفيزيولوجيا المرضية الخصوية:

تكوين النطاف: العيوب التنظيمية

إن عملية تكوين النطاف هي عملية مستمرة طوال حياة الرجل بعد البلوغ مع وجود خلايا منتشة فردية تتطلب حوالي 72-74 يوماً للوصول إلى مرحلة النضج. تبلغ درجة الحرارة المثلى لتكوين النطاف حوالي 34 درجة مئوية. تحدث العملية داخل الأنابيب المنوية، حيث تدعم خلايا سيرتولي النمو، وتنتج خلايا لايديغ التستوستيرون المطلوب. قد تؤدي الاضطرابات في تكوين النطاف إلى عدم كفاية عدد النطاف (قلة النطاف) أو عدم إنتاج النطاف على الإطلاق (فقد النطاف) وقد تؤدي أيضًا إلى عيوب في أشكال النطاف أو حركيتها.

يمكن تقييم اضطرابات تكوين النطاف عن طريق خزعة الخصية، وفي كثير من الأحيان، يتم توفير النطاف من أجل تقنيات الإخصاب المساعد ART. في هذا الصدد، تكشف الملاحظات المرضية في الغالب إما عن "ضمور مختلط" (نبيبات لها أطوار مختلفة لتكوين النطاف)، عدة أشكال من العيوب التطورية أو الشكلية في النطاف (على سبيل المثال، أرومة نطفة مستديرة أو توقف الانتصاف)، أو حتى "متلازمة خلية سيرتولي فقط (SCOS)، حيث يمكن ملاحظة الغياب المطلق للخلايا المنتشة). يمكن أن تكون هذه الخصائص لاضطرابات تكوين النطاف شاملة، والتي تشمل جميع الأنابيب المنوية أو البؤرية مع عدد من الأنابيب التي تعاني من عيوب تكوين النطاف الكمية أو النوعية. الفيزيولوجيا المرضية لضعف النطاف من منظور جزيئي لا تزال معقدة. ويرجع ذلك إلى عدم وجود مفاهيم وظيفية مفصلة عن الخصيتين، والتي لا تتألف ببساطة من الجزأين المحددين: الجزء الخلالي (الذي يحتوي على خلايا لايديغ وهي الخلايا الرئيسة المنتجة لهرمون التستوستيرون، من بين المكونات الأخرى التي لم تتم مناقشتها جيداً)، والأنابيب المنوية (مع الخلايا المنتشة وخلايا سيرتولي الداعمة). علاوة على ذلك، فإن عملية تكوين النطاف نفسها هي عملية تمايز معقدة، حيث تقوم بتحويل النطاف بالكامل إلى نطاف ناضجة عبر مراحل مختلفة. يتم التوسط في مثل هذه العمليات المنسقة والمستمرة من خلال التكامل العصبي الصماوي والتوضعات الجينية، وسط منظمات فيزيولوجية أخرى، ويُقال إنها منسقة بواسطة ما يقرب من 2000 جين، من المفترض أن يتم التعبير عن أكثر من 600 منها في السلالة المنتشة للذكور.

الأسباب العامة لضعف تكوين النطاف هي حرارة كيس الصفن، اضطرابات الغدد الصم والوراثية، الأدوية والسموم. قد تشمل اضطرابات الغدد

الصماء تشوهات في محورHPG، اضطرابات الغدة الكظرية، اختلال وظائف الغدة الدرقية، فرط برولاكتين الدم وقصور الغدد التناسلية. قد تؤدي العيوب الجينية إلى خلل في تكوين الغدد التناسلية، متلازمة كلاينفيلتر (KS)، بينما لوحظ ضعف شديد في تكوين النطاف بسبب الحذف الصغير لأقسام الكروموسوم Y. قد تصيب اضطرابات الجهاز البولي التناسلي أيضاً تكوين النطاف، ومن بينها اختفاء الخصى أو الخصى غير النازلة أحد أكثر الاضطرابات الخلقية انتشاراً. تشمل الاضطرابات البولية التناسلية الهامة الأخرى العدوى، الإصابة، ضمور الخصية، وكذلك دوالي الخصية، والتي سيتم مناقشتها بالتفصيل في الأقسام التالية. قد يؤدي التعرض للحرارة الزائدة بسبب الأنشطة البدنية المفرطة، الملابس الضيقة، والتعرض للإشعاع إلى زيادة درجة حرارة كيس الصفن، مما يؤثر على تكوين النطاف.

الاضطرابات الوظيفية لخلايا سيرتولي وخلايا لايديغ:

خلايا سيرتولي، الخلايا الداعمة الموجودة في ظهارة الأنابيب المنوية، تلعب دوراً مهماً في تكوين النطاف، توفير التغذية، الدعم البدني، والإشارات الهرمونية اللازمة لتكوين النطاف بنجاح. تدعم خلايا سيرتولي الخلايا المنتشة خلال مراحل النمو. لديهم مستقبلات FSH التي تمكن FSH من العمل عليها لتطور تكوين النطاف. كما أنها تنتج هرمونات حيوية، أكتيفين، وإنهيبين، والتي تتوسط التلقيم الراجع الخاص بـ GnRH الوطاء وموجهات الغدد التناسلية النخامية. يحدد LH وFSH بدورهما إنتاج هرمون التستوستيرون بواسطة خلايا لايديغ وبدء تكوين النطاف من خلال العمل على خلايا سيرتولي، على التوالي. لذلك، خلايا سيرتولي وقدرتها لدعم تكوين النطاف تعمل كعامل مقيد لتكاثر النطاف. يؤدي اضطراب وظيفة خلية سيرتولي إلى ضمور الخصية غير العكوس. تعتبر المواد السامة لخلايا سيرتولي أكثر خطورة من المواد السامة للخلايا المنتشة لأن الأخيرة تفشل في استنفاد كتلة الخلايا الجذعية بأكملها، وبالتالي يمكن عكس الضرر الناجم عن طريق الأنابيب المنوية التي تعيد ملء الظهارة المنتشة مع مرور الوقت. قد تؤدي المواد المسببة للخلل أو المواد السامة إلى حدوث عيوب شكلية عن طريق تفريغ الهيولى وإفراز الخلايا المنتشة القمية. السائل النُبيبي المنوي (STF)، الذي تفرزه خلايا سيرتولي، مسؤول عن البيئة الدقيقة التغذوية والهرمونية اللازمة لتكوين النطاف الطبيعي، وقد يُستنفد أيضًا السائل النُبيبي المنوي (STF) بعد

التعرض للمواد السامة أو إصابة الخصية، التي تسبق النخر الكتلي للخلايا المنتشة. كما تم توثيق انخفاض أو منع إنتاج البروتينات المثبطة B والبروتين الرابط للأندروجين (ABP) بواسطة خلايا سيرتولي التي ترتبط باستنفاد نطاف معينة. من أجل هذا الارتباط، يعمل قياس المثبط B في المصل كوسيلة غير غازية لتقييم خصوبة الذكور.

تؤدي اضطرابات خلايا لايديغ إلى عقم الذكور بسبب تثبيط إنتاج هرمون التستوستيرون، مما يتسبب في تنكس الخلايا المنتشة في مرحلة معينة. عادة ما تكون هذه الحالة قابلة للعكس مع التوقف عن التعرض للعوامل المضطربة المعينة. يمكن أن تعطل المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء أو المواد السامة وظائف خلايا لايديغ إما عن طريق التعديلات الشكلية، تنكس خلايا لايديغ، تعديل أنشطة الانزيمات الواسمة لخلايا لايديغ، وهي 3بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز (β-HSD3) واستراز، وبالتالي، تؤثر سلباً على تكوين الستيروئيد. تؤدي هذه التأثيرات إما منفردة أو تراكمية إلى قصور هرمون التستوستيرون اللازم لتكوين النطاف بنجاح.

الفيزيولوجيا المرضية الوعائية للخصيتين:

دوالي الخصية هي أكثر أمراض الأوعية الدموية شيوعاً وتمثل 35 ٪ من إجمالي حالات العقم عند الذكور. تتميز دوالي الخصية بعيوب في نظام التصريف الوريدي الخصوي مع توسع غير طبيعي والتواءات في أوردة الضفيرة الدوالية. تعتمد مسببات دوالي الخصية على عدة فرضيات: القصور الصمامي في الأوردة المنوية الداخلية و "ظاهرة كسارة البندق" من أكثر الفرضيات شيوعاً. تدعم الأبحاث في السنوات الأخيرة أن الإجهاد التأكسدي OS يلعب دوراً رئيسياً في الفيزيولوجيا المرضية للعقم الناتج عن دوالي الخصية. تم إثبات وجود ارتباط قوي بين دوالي الخصية وOS من خلال المستويات المرتفعة من ROS، أكسيد النيتريك، ومنتجات LPO بين الرجال المصابين بالعقم الذين يعانون من دوالي الخصية مقارنةً بالرجال المصابين بالعقم بدون دوالي الخصية. إلى جانب دوالي الخصية، فإن بعض الاضطرابات الوعائية الأخرى التي تجذب انتباه الباحثين والأطباء في مجالات خصوبة الذكور هي: (1) التشوه الشرياني الوريدي داخل الخصوي في برانشيم الخصية؛ (2) احتشاء خصوي قطعي هو حالة من الأذية الإقفارية للشريان الخصوي مع نمط قطعي

منتشر؛ (3) ترسبات من الأميلوئيد داخل الخصية. (4) ورم وعائي في الخصية، والذي يشير إلى نمو غير طبيعي للأوعية الدموية بسبب ورم الأنسجة الرخوة في الخصى وهو ورم حميد؛ (5) نقص تروية الخصية بسبب الالتواء في الحبل المنوي؛ و (6) احتشاء خصوي وريدي أو أذية الخصية بسبب نقص التروية.

استجابات الخصية للإجهاد التأكسدي:

OS هو حالة تعكس عدم التوازن بين المظاهر الجهازية لِـ ROS وقدرة النظام الحيوي على إزالة السموم بسهولة (دفاعات مضادات الأكسدة) من المواد الوسيطة التفاعلية أو إصلاح الضرر الناتج. قد تنشأ أنواع الأكسجين التفاعلية في البلازما المنوية من العديد من المصادر الخارجية والداخلية. يتكون السائل المنوي عند الإنسان من خلايا مختلفة، بما في ذلك الخلايا الظهارية، الكريات البيض، وبالتأكيد خلايا من مراحل مختلفة من تكوين النطاف. تساهم الكريات البيضاء، وخاصة العدلات والبالعات وكذلك النطاف غير الناضجة، بشكل أساسي في بيئة ROS الذاتية. تتطور المصادر الخارجية لـ ROS في الغالب من عوامل نمط الحياة غير الصحية مثل ساعات العمل الطويلة بوضعية الجلوس، النظام الغذائي غير المناسب (الإفراط في تناول الطعام، تناول الطعام غير الصحي، عادات الأكل في وقت غير مناسب، نقص التغذية وكذلك سوء التغذية)، الإفراط في تناول الكحول والتدخين، والتعرض للإشعاعات المؤينة وغير المؤينة والسموم. تساعد أنواع الأكسجين التفاعلية في المستويات الفيزيولوجية على الوظائف الطبيعية للنطاف، ولكن المستويات المرتفعة يمكن أن تؤثر سلباً على جودة النطاف وتؤثر سلباً على القدرة على الإخصاب. يمكن لـ ROS ومستقلباتها القوية أن تضعف وظائف الخصية من خلال التأثير على الجزيئات الحيوية، الحمض النووي، البروتينات، والدهون، والأنشطة الأنزيمية. غالباً ما تؤدي هذه الإعاقات إلى حالات غير عكوسة تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج الخلوي وتؤدي كذلك إلى تدهور معايير السائل المنوي وعقم الذكور.

ينتج عن ROS تسرب الإلكترون عبر النطاف النشطة من خلال تفاعلات الأكسدة والاختزال داخل الخلايا. قد تولد النطاف أنواع الأكسجين التفاعلية من خلال طريقتين محتملتين: (1) يمكن أن ينتج غشاء بلازما النطاف أنواع الأكسجين التفاعلية عبر نظام نيكوتين اميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات أوكسيداز، بينما (2) قد تكون الميتوكوندريا الغزيرة للنطاف هي المساهم الرئيسي في توليد أنواع الأكسجين التفاعلية بوساطة تفاعل

أوكسيدو ريدكتاز المعتمد على النيكوتين اميد أدينين ثنائي النوكليوتيد. لذلك، كلما زاد عدد النطاف المختلة وظيفياً في السائل المنوي، زاد أيضاً إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية بشكل كبير، مما يؤثر على وظيفة الميتوكوندريا ويؤدي إلى انخفاض وظائف النطاف وحركيتها.

وبالتالي، يمكن أن يرتبط OS بعقم الذكور بطرق متعددة ويضعف في النهاية تركيز النطاف، حركيتها، وتشكلها. قد تهاجم أنواع الأكسجين التفاعلية عالية الخلوية الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA) في غشاء البلازما للنطاف عند الثدييات، مما يؤدي إلى توليد شلالات تفاعل أو LPO. يتسبب هذا في فقدان ما يقرب من 60٪ من الأحماض الدهنية في غشاء النطاف مما يضعف ميوعة ونفاذية وكذلك تعطيل المستقبلات المرتبطة بالغشاء والإنزيمات. يمكن كبح حركية النطاف عن طريق LPO أو انتشار الماء (H_2O) عبر غشاء الخلية، وبالتالي تثبيط أنشطة الانزيم، محتويات النيكوتين اميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات (NADPH)، وزيادة تقييد الدفاع المضاد للأكسدة للنطاف. يمكن أن ترتبط تراكيز النطاف المنخفضة (قلة النطاف) بمستويات ROS المنوية المرتفعة لأن الأخير يمكن أن يحفز موت الخلايا المبرمج للنطاف. يقال إن تكسر الحمض النووي المفرد أو مزدوج الشريطة قد تكون بمثابة علامة دالة على ضعف القدرة الإنجابية للذكور. من المفترض أن يكون كروماتين النطاف عرضة للأذية التأكسدية، مما يؤدي إلى تعديلات غير مرغوب فيها وتفتت الحمض النووي. تساهم أذية الحمض النووي الناجمة عن أنواع الأكسجين التفاعلية بشكل كبير في موت الخلايا المبرمج لخلايا النطاف، تناقص معدل الإخصاب، ارتفاع تواتر الإجهاض، وزيادة معدل الإصابة بالأمراض عند النسل.

الفيزيولوجيا بعد الخصوية:

الشذوذات في نضوج النطاف:

عند الخروج من الخصى، تظهر النطاف في الثدييات أشكال عالية التخصص ونشطة وظيفياً. تكتسب القدرة على الحركية لجعل النطاف قادرة على إخصاب البويضة، وتُكتسب هذه الخصائص أثناء انتقال النطاف من الخصية عبر البربخ إلى الأسهر. يشير نضج النطاف إلى نمو النطاف حيث تمر الخلايا المنتشة الذكرية عبر البربخ إلى حالة النضج مع القدرة على إخصاب البويضات. من بين التظاهرات المختلفة لعقم الذكور، فإن النطاف المُزوّاة هي الرقم واحد، التي لا تقيد التزاوج ولكنها تفشل في الإخصاب. يقال إن جذور هذه المشاكل من البربخ، وقد

اقترح أن البيئة المعادية في ذيل البربخ قد تعزز مثل هذه الظروف، والتي قد تصيب النطاف التي تخرج من المنطقة الدانية لذيل البربخ. دراسات قليلة معدودة فقط حاولت الكشف عن السبب البربخي لمثل هذه التشوهات في النطاف واقترحت دور الأسمولية في سائل ذيل البربخ حيث يتأثر نضج النطاف بتراكيز الصوديوم (Na^+) والبوتاسيوم (K^+) والجلسيروفوسفوكولين.

اضطرابات القذف:

ينتهي الفعل الجنسي بثلاثة أحداث فيزيولوجية منفصلة ومتتالية عند الرجال: الدفق، القذف، والنشوة الجنسية. سوء وظيفة أي من هذه الأحداث تؤدي إلى اضطرابات جنسية قد تؤثر على الإنجاب. عندما تكون المشكلة في مرحلة الدفق، يُشار إليها بالقذف الراجع، في حين تتميز العيوب في مرحلة القذف بالقذف المبكر، المتأخر أو الغائب تماماً، وفقد النشوة الجنسية عند الذكر هو اضطراب متعلق بالفشل في الوصول إلى النشوة الكاملة. نظراً لأن هذه الأحداث الفيزيولوجية الثلاثة تشترك في العديد من الجوانب العصبية الصماوية المتشابهة ويتم تنظيمها لتحدث بشكل متتالي، فقد يطلق عليها مجتمعة "اضطرابات القذف".القذف المبكر (PE) هو خلل شائع في القذف يؤدي إلى تدهور نوعية الحياة الجنسية وقد يؤثر على الترسب الفعال للسائل المنوي في الجهاز التناسلي الأنثوي في الحالات الشديدة. يختلف تعريف PE من وقت القذف داخل المهبل خلال دقيقة واحدة، دقيقتين، 3 دقائق، أو 7 دقائق من الإيلاج. يمكن أيضاً تعريف PE من حيث عدد دفعات القضيب، حيث تم افتراض 8-15 دفعة كمعيار لـ PE. تشير التعريفات الأحدث إلى أن PE كفشل ثابت أو متكرر في تأجيل القذف طوعياً عند أو بعد الإيلاج أو مع تحفيز جنسي أقل. من ناحية أخرى، يشير مصطلح "القذف الناقص" (DE) إلى التأخير أو استحالة القذف أو الوصول إلى النشوة الجنسية. يمكن تعريف "النشوة الجنسية" على أنها "حدث شخصي وإدراكي حسي من المتعة" ويقال أنّه يحدث في نفس وقت القذف. ومع ذلك، قد يحدث حتى بدون القذف. فقد النشوة الجنسية، مع القذف أو بدونه، هو اضطراب جنسي محبط يتميز بغياب النشوة الجنسية في الفعل الجنسي. على العكس من ذلك، قد تحدث النشوة الجنسية دون القذف، حتى في الرجال الناضجين جنسياً، ويطلق عليها "الجماع الحاقِب". نظراً لأن القذف يتم عن طريق الأندروجين، فإنه يتراجع مع تقدم العمر، وكذلك تجربة شعور النشوة الجنسية. قد تعدّل النشوة أيضاً النقل العصبي المركزي،

مما يؤدي إلى حدوث متلازمة الألم ما بعد القذف مصحوبةً بألم عضلي معمم.

يمكن تفسير الفيزيولوجيا المرضية لاضطرابات القذف على أنها رغبة جنسية ناقصة النشاط، والتي تتوسطها اختلالات في الجهاز العصبي المركزي (ناقل عصبي سيروتونيني المفعول غير مناسب) أو ضعف الجهاز العصبي المحيطي عن طريق لجام قصير من القلفة، فرط حساسية القضيب للمنبهات الصغيرة، أو منعكس فرط الاستثارة. يمكن أن يكون سببها أيضاً اضطرابات عصبية حيوية أخرى، أمراض الجهاز البولي التناسلي، أو حتى نتيجة لفرط نشاط الغدة الدرقية لأن هرمونات الغدة الدرقية معروفة بأنها منظمات رئيسية للعديد من معايير خصوبة الذكور.

ضعف الانتصاب:

يتم تعريف ضعف الانتصاب ED على أنه الفشل في تحقيق أو الحفاظ على انتصاب القضيب بشكل كافٍ لتلبية متطلبات الاتصال الجنسي الناجح. يتم تنظيم وظائف الانتصاب الطبيعية من خلال التنسيق الدقيق بين الكيانات النفسية، العصبية، الصماوية، الوعائية والكهفية. قد يؤدي تعطيل أي من هذه العوامل التنظيمية إما منفردة أو مجتمعة إلى حدوث ضعف الانتصاب. بصرف النظر عن كونه اضطراباً جنسياً نفسياً وأسلوب في الحياة، فقد تم وصف ضعف الانتصاب من منظور فيزيولوجي مرضي عضوي، حيث تجد الأسباب الوعائية آثاراً كبيرة من خلال التأثير على إمداد الدم إلى القضيب. قد يحدث ED أيضاً بسبب الحالات المرضية المزمنة مثل مرض السكري، اضطرابات الكلى، تصلب الشرايين والعديد من الأمراض الوعائية.

مناعة التكاثر عند الذكور:

يمكن الحفاظ على الامتياز المناعي للخصى عن طريق فصل الخلايا المنتشة من النسيج الخلالي للخصية عن طريق الموصلات المحكمة بين خلايا سيرتولي وأقل احتمالية عن طريق آليات كبت المناعة. يمكن تنشيط الاستجابة المناعية داخل الجهاز التناسلي الذكري عن طريق العدوى أو تخريب الحاجز المنوي او الدموي للخصية. ورد أن الرجال المصابين بالعقم المصابين بعدوى الجهاز البولي التناسلي يمتلكون عدداً كبيراً من الخلايا اللمفاوية التائية T والخلايا الحبيبية. قد تشير الكريات البيض الهائلة في السائل المنوي المقذوف أيضاً إلى عدوى شديدة وتكون قادرة على تحفيز استجابات مناعية قوية. كما

تزداد البالعات والكريات البيض في البربخ. قد يؤدي غزو هذه الكريات البيض إلى تدهور وظائف النطاف وحركيتها عبر العديد من الإنترفيرونات وعوامل نخر الورم، مما يؤدي إلى تهديد حالة الخصوبة.

تم تسجيل العقم المناعي في وقت سابق عند بعض الأزواج حيث تم تغليف أكثر من 10 ٪ من النطاف المتحركة بأجسام مضادة كما لوحظ من خلال اختبار الخرزة المناعية (IBT) أو تفاعل مضاد الغلوبولين المختلط (MAR). تساهم الأجسام المضادة للنطاف (ASAs) أيضًا في جزء بسيط من حالات العقم وتحدث في الدم والسائل المنوي للرجال المصابين. قد يكون لـ ASAs آثار سلبية على تركيز النطاف، حيويتها، مما يؤدي إلى اضطرابات في نقل النطاف وحركيتها. كما أنها تؤثر سلباً على مرور النطاف عبر الجهاز التناسلي الأنثوي على وجه التحديد من خلال عنق الرحم، وتثبط القدرة التلقيحية للنطاف، ورد الفعل للجسيم الطرفي الذي يؤثر على الإخصاب. قد تمنع ASAs حتى الانغراس وتطور الجنين، وقد يؤدي وجودها إلى إجهاض عفوي.

اضطراب السيطرة الجينية لوظائف الغدد التناسلية:

قد يحدث العقم عند الذكور بسبب التغيرات في مستوى الكروموسومات أو الطفرات الجينية، مما يؤدي إلى اضطرابات في تكوين النطاف، نضج النطاف، ونقل النطاف. ترتبط جينات لا حصر لها بوظيفة الجهاز التناسلي الذكري. تشير التقارير إلى أن ما يقرب من 2000 جين، من المفترض أن يتم التعبير عن أكثر من 600 منها فقط في السلالة المنتشة الذكرية، والتي تنسق الوظائف الإنجابية لدى الرجال. تنشأ الأسباب الجينية السائدة لعقم الذكور من التغيرات الصبغية التي تؤثر على معايير النطاف والتي تشمل حذف الصبغي Y (الذي يسبب اضطرابات في إنتاج النطاف في حوالي 1 من كل 20 رجلاً يعانون من عدم كفاية عدد النطاف) ومتلازمة كلاينفلتر KS. يتميز KS بوجود الصبغي X إضافي يجعل الترتيب الصبغي XXY47. هذا يسبب قصور الغدد التناسلية الذكرية مع ضعف تكوين النطاف وتكوين الهرمونات. علاوةً على ذلك، نظراً لانخفاض إنتاج التستوستيرون في مثل هذه الظروف، فإن الخصائص الجنسية الثانوية للذكور تكون بطيئة التطور.

الغياب الخلقي للأسهر هو مشكلة وراثية لا يتأثر فيها إنتاج النطاف، ولكن

يحدث ضعف في نقل النطاف من الخصيتين إلى السائل المقذوف، وهذه الحالة ناتجة عن طفرة في جين التليف الكيسي.

علم التخلق: الأسباب القديمة الجديدة لعقم الذكور:

تظهر الرؤى الحديثة حول العقم عند الذكور مجموعة واسعة من التعديلات الجينية للنطاف. علم التخلق يعني آليات وراثية لتنظم التعبيرات الجينية، والتي لا تسبب تغيرات فعلية في تسلسلات الدنا المعنية. تشمل العمليات الجينية تعديلات هيستون، ميتلة الحمض النووي، RNAsg غير المشفر (ncRNAs). تشمل ncRNAs التي تم تحديدها فئات متنوعة من RNA المجهري الصغير (MiRNA)، المتداخل (SiRNAs)، الحمض النووي الريبي الطويل غير المشفر (lncRNAs)، صغير النواة (snoRNAs)، والمتآثر مع بيوي (piRNAs).

تعد البرمجة الجينية للنطاف من العوامل الحاسمة في تكوين النطاف، والتعبيرات الجينية الرئيسية، وحتى في أحداث ما بعد الإخصاب. تشير الأبحاث إلى ضعف كبير في حالة خصوبة الذكور عن طريق الانحرافات الجينية أو فرط الميتلة في العديد من الجينات، مثل NTF3, SFN, PAX8, MTHFR, RASGRF1, GTL2, HRAS, KCNQ1, JHM2DA, MEST, PLAG1, D1RAS3, LIT1, SNRPN, IGF2, and H19.

يُظهر التحليل على مستوى الجينوم أنماط ميتلة فريدة من نوعها للحمض النووي في الخصية. يحتوي الحمض النووي للخصية على مواقع ناقصة الميثيل أكثر من الأنسجة الجسدية (ثماني مرات)، بما في ذلك في الغالب جزر غير CpG، متواليات غير متكررة. تحدث الميتلة في تسلسلات الجزر غير CpG في الموقع وفي التسلسلات المتكررة ويمكن أن تحدث أيضًا في جزر CpG. توجد المناطق المعرضة للميتلة بشكل عام بين الجينات. تعرض المراحل المختلفة لتكوين النطاف أنماط ميتلة محددة في جينات الخلايا المنتشة، والتي قد تؤثر تعديلاتها على تكوين النطاف الطبيعي. يتم تنظيم التعبيرات الجينية للوظائف التناسلية الذكرية من خلال مناطق التحكم في البصمة الميتيلية المتمايزة داخل الكروموسومات الأبوية ويتم إسكات الجينات المبصومة أبوياً عبر ميتلة الحمض النووي، مثل تلك الموجودة في GTL2، RASGRF1، Igf2/H19 locig. وبالتالي يمكن أن تغير التعديلات الوراثية الجينية مُنظِمات التعبير الجيني الحيوي للحفاظ على وظائف الإنجاب القوية، وبالتالي، تؤدي إلى تعديل أو إضعاف معايير الخصوبة.

يعتمد تكوين النطاف أيضاً على مُنظِمات ما بعد النسخ، والتي تعتبر miRNAs ذات أهمية. يتغير تعبير miRNAs الخصية مع مراحل تكوين النطاف. يبدو أن تعبير miRNAs في النطاف، السائل المنوي، وأنسجة الخصية يرتبط ارتباطاً وثيقاً بوظائف التكاثر الذكرية، والتي قد تؤدي التغيرات فيها إلى العقم عند الذكور. كما تم الإبلاغ عن lncRNAs وpiRNAs لتكون ضرورية في تنظيم تكوين النطاف في الذكور البشرية. عدد لا يحصى من التحويرات الجينية للخصية لم يتم اكتشافه بعد، والتي قد تنقل فهماً أكبر لتأثيرها على العقم عند الذكور.

الخاتمة:

اعتمد هذا الفصل نهجاً متكاملاً لعرض الآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة للأصل الهرموني، الخصوي، الانسدادي، المناعي، الوراثي، أو الجيني، والتي قد تضعف الوظيفة الإنجابية للذكور. قد تمارس العوامل المسببة المختلفة تأثيرها السلبي على خصوبة الذكور في المستويات قبل الخصوي، الخصوي، وما بعد الخصوي. توفر رؤى جديدة في علم الوراثة وعلم التخلق نهجاً جديداً في التحقيق في خصوبة الذكور. يمكن تفسير الآليات المعقدة لعقم الذكور من خلال عدة فرضيات تتأقلم معها. لذلك، فإن الفهم الأفضل للفيزيولوجيا الطبيعية جنباً إلى جنب مع الفيزيولوجيا المرضية لضعف الخصوبة عند الذكور، سيشكل الأساس في حل الصعوبات الحالية في تشخيص وعلاج الرجال المصابين بالعقم.

2

تقييم وتشخيص العقم عند المرضى الذكور

Muhannad M. Alsyouf, Cayde Ritchie, David Kim, and Edmund Ko

مقدمة:

العقم هو عدم قدرة الزوجين على الحمل بعد 12 شهر على الأقل من جماع غير محمي. تقريبا 80٪ من الأزواج قادرين على الحمل خلال السنة الأولى. وبالتالي تشخيص العقم يجب أن يكون بعد سنة من جماع تناسلي غير محمي. في حالات معينة، عندما يُظهر الزوجين عوامل خطورة نبدأ بالاستقصاء عن العقم. تشمل هذه العوامل عمر الوالدين المتقدم، سوابق عمل جراحي على الجهاز البولي التناسلي، سرطان، اختفاء الخصية، دوالي الخصية، التهاب الخصية، استخدام المنشطات القندية، سوابق إنتان تناسلي.

تكون معدلات انتشار العقم بين الأزواج تقريباً 8٪ - 14٪ وتختلف اعتماداً على الموقع الجغرافي ودراسة علم مناهج البحث. العقم الذكري عامل مُشارك في 30٪ - 40٪ من الحالات بما فيها العمر التناسلي للأزواج غير القادرين على الحمل. تقييم العقم الذكري شائع لدى أطباء الجراحة البولية لأن 8٪ من الرجال يطلبون تقييم طبي للعقم. عند هؤلاء المرضى أكثر من 10٪ نجد لديهم سبب مستبطن قابل للتعديل. إذاً يجب إجراء التقييم الشامل للمرضى الذكور لدى أي زوجين في عمر الإنجاب يحضرون من أجل مشاكل متعلقة بالخصوبة. يناقش الفصل التقييم البدئي وتشخيص العقم الذكري مع التأكيد على القصة السريرية المرضية، الفحص الفيزيائي، تحليل السائل المنوي، تقييم الغدد الصم، ودور التصوير وخزعة الخصية.

التقييم البدئي:

القصة السريرية:

عادة، يكشف العقم الذكري في إطار تقييمه لدى شركائهم الإناث، عندما يحصل أطباء النسائية، أطباء الغدد الصم، وأخصائيو العقم على تحليل السائل المنوي. إذا كان تحليل السائل المنوي غير طبيعي، يصبح العقم الذكري مشتبه به، ونحوّل المريض لطبيب جراحة بولية للتقييم.

يجب أن نحصل على القصة السريرية بشكل مفصل لاستخلاص أي أدلة يمكن أن توجه التقييم. التقييم البدئي مع تاريخ الانجاب الشامل، بما فيه كامل المدة التي يحاول فيها الزوجين لتحقيق حمل، تكرار الجماع وتوقيته، عمر الشريكين، طرق منع الحمل المتبعة سابقاً، الخصوبة مسبقاً، المعالجات السابقة. يجب أن تتضمن المعلومات المتعلقة بالقصة المرضية السابقة الأسئلة المرتبطة بالأمراض السابقة أثناء الطفولة مثل التهاب الخصية، اختفاء الخصية، الإنتانات مثل التهاب البربخ، الأمراض المنتقلة بالجنس، الحالات الطبية المزمنة السارية (داء السكري، البدانة، المتلازمات الاستقلابية)، القصة السريرية لرضوض الجهاز البولي التناسلي والحوض، وأي قصة شخصية أو عائلية كعيوب الولادة أو الاضطرابات التي يمكن أن تؤثر على الخصوبة. يجب أن تكون العمليات الجراحية المُجراة محددة ومتضمنة الأعضاء التناسلية، الحوض، و المناطق الإربية. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن تكون المعلومات المتعلقة بالعادات الاجتماعية قيد البحث، بما فيها التدخين، الكحول، الأدوية المستخدمة إضافة إلى المهنة التي تؤدي للتعرض للدوجوتاكسين.

يجب على الأطباء مراجعة كل وصفات الأدوية، بما فيها المكملات العشبية، التي يمكن أن تؤثر على الحيوانات المنوية بالعد والكمية. بالإضافة إلى ذلك، التستسترون، فيناسترايد، أدوية سرطان البروستات التي يمكن أن تؤثر على محور الوطاء - الغدة النخامية - الغدد التناسلية.

لا تكون أهمية القصة السريرية مؤكدة بشكل تام لأن الأدلة للعديد من المسببات الأساسية يمكن أن تكون مكشوفة مع القصة السريرية المفصلة، مما يساعد في التوجه لفحوصات إضافية.

الفحص الفيزيائي:

يبدأ الفحص بالتقييم العام للمريض بالإضافة إلى التركيز على الصفات الجنسية الثانوية. وتزودنا الاضطرابات

في عادات الجسم، توزع الأشعار، ووجود تثدي بأدلة عن اضطرابات استقلابية ووراثية يمكن أن تكون سبب للعقم.

يجب إجراء فحص الأعضاء التناسلية لدى كل المرضى مع التركيز على صماخ الإحليل، القضيب، والخصية.

يجب أن نلاحظ مرحلة التانر لأن البالغين الذين ليسوا بالمرحلة 5 يمكن أن يملكوا اضطرابات أساسية في الغدد الصم أو وراثية تكون السبب في نقص التطور والعقم. يمكن كشف وجود الإحليل التحتي وانحناء القضيب المرضي بالفحص حيث يمكن أن يُحدثوا العقم من خلال إخراج الحيوانات المنوية. يجب أن يتضمن فحص الخصية الجس وقياس الحجم. يمكن إجراء تقييم حجم الخصية باستخدام قياس الثخانة أو قياس الخصية (الشكل2.1). يمكن رؤية ضخامة الخصية في كل من قصور الخصية الأولي أو الثانوي. يجب تقييم البربخ للتأكد من اكتمال التطور يمكن أن يكون غياب جزء من البربخ متعلق بغياب الأسهر في الجهة نفسها مما يعطي المزيد من الدقة في التقييم.

تشخص دوالي الخصية بشكل أساسي بالفحص الفيزيائي حيث يُجرى في غرفة دافئة بوضعية الاستلقاء والوقوف.

يوجد تصنيف تبعاً للمقياس التالي: دوالي الدرجة 1 (مجسوسة فقط أثناء مناورة فالسالفا)، دوالي الدرجة 2 (مجسوسة بوضعية الوقوف دون مناورة فالسالفا)، والدرجة 3 (مرئية دون جس).

يجب فحص رأس الخصية أو الكتل المنفصلة مع كيس الصفن بالأمواج فوق الصوتية.

يمكن أن تعطي ندب المنطقة الإربية أو كيس الصفن أدلة على تداخلات سابقة (ترميم فتق، تثبيت خصية، ترميم قيلة) التي يمكن أن تُخرّب الأسهر والأوعية الدموية للخصية.

يمكن أن يكون جس الأسهر ثنائي الجانب سهل حيث إنه يشبه قوام المعكرونة.

يمكن أن يؤدي غياب الأسهر أحادي أو ثنائي الجانب إلى قلة أو فقد النطاف، على التوالي.

نستطيع تأكيد غياب الأسهر الأحادي أو الثنائي الجانب بالتصوير البطني إذ يتم تقييم تكوّن الكلية الخلقي بالإضافة للاختبارات الوراثية للتليف الكيسي.



الشكل 2.1: مقياس الخصية الذي يستخدم لتقدير حجم الخصية.

تحليل السائل المنوي:

تحليل السائل المنوي اختبار مخبري بدئي مهم لتقييم عامل العقم الذكري.

الاختبار المعياري من تحليل السائل المنوي إضافة إلى القيم المرجعية الاساسية للسكان متوفرة، حيث تسمح بالتقييم الدقيق لكمية الحيوانات المنوية والمقارنة بين المختبرات المختلفة. بالرغم من أن تحليل السائل المنوي لا يقيس مدى التخصيب المحتمل للحيوانات المنوية، إلا أنه يزودنا بمعلومات مفيدة عن حالة الخلايا الإنتاشية الظهارية، البربخ، الغدد الملحقة، والتي تساعدنا في تحديد المسببات الأساسية المتعلقة بالعقم الذكري. يُوصى القيام بتحليلين منفصلين للسائل المنوي كحد أدنى لدى الرجال الذين يقومون بتقييم العقم.

يجب أن تجرى العينات بشكل مثالي بفاصل 4 أسابيع، و أن يسبقها يومان على الأقل من الامتناع عن ممارسة الجنس لتوفير العينات. في حال جمعت بالمنزل، يجب نقل العينات للمختبر خلال 2 دقيقة وحفظها في درجة حرارة الجسم أثناء النقل. يجب أن يكون تفسير العقم معتمد بشكل أساسي على القواعد الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية. معايير WHO الطبيعية لقياس السائل المنوي مسجلة في الجدول 2.1. تتضمن عوامل التحليل الشائعة كل من كمية السائل، ph، تركيز الحيوانات

المنوية، العدد الإجمالي، الحركة، الشكلية، والحيوية.

من المهم معرفة حدود هذه القيم المعيارية عندما نقيّم العقم عند رجل ما. بداية، الحدود الدنيا المعيارية تعتبر كحدود طبيعية اعتماداً على تحليل السائل المنوي الذي تم الحصول عليه لدى رجال خصبة من 8 بلدان تبين أنه قد تحقق الحمل لدى زوجاتهم خلال سنة. ثانياً، تحليل السائل المنوي عند الرجال يشمل شمال أوروبا، أستراليا والولايات المتحدة لكن لا يضم رجال من الصين، الهند، إفريقيا، الشرق الأوسط، أمريكا الجنوبية.

إذاً المعايير الشائعة لـ WHO لا تشمل العرق والاختلافات الجغرافية. علاوة على ذلك، تظهر الدراسات تداخل كبير في قيم السائل المنوي بين الرجال الخصبين والعقيمين، مع نتائج تظهر أن أكثر من 40٪ لديهم عقم، حيث الحدود العليا من تراكيز الحيوانات المنوية تستخدم بشكل قطعي، وتظهر الدراسات تحسن في معدلات الإدراك.

يمكن أن يحدد تحليل السائل المنوي الشذوذ في عدد الحيوانات المنوية أو أشكالها.

قلة النطاف، تعني أن تراكيز الحيوانات المنوية <15 مليون/مل، فقد النطاف هو غياب الحيوانات في القذف، مما يسبب عقم ذكري. عندما تكون تراكيز الحيوانات المنوية غير طبيعية، فإن مقاييس فحص السائل المنوي تزودنا بأدلة عن السبب الأساسي، وهذه المقاييس تتضمن حجم القذف، PH المنى، مستوى الفركتوز. فيما يخص شكل الحيوانات المنوية، معايير كروجر هي توصيف شكلي للحيوانات المنوية، وموجودة بمجموعها في القواعد الإرشادية الجديدة لل WHO كطريقة موحدة لتصنيف شكل الحيوانات المنوية، وباستخدام هذه المعايير الدقيقة تكون معدلات التخصيب أفضل بشكل كبير عند القيام بالتخصيب في المختبر لدى المرضى الذي لديهم أشكال طبيعية. يمكن أن يكون قياس الخلايا الدموية البيضاء في السائل المنوي ذات قيمة في تقييم العقم الذكري. الكريات البيض في المنى، التي تكون أكبر من مليون كرية في مل من السائل المنوي ، من الممكن ان تكون مرتبطة بالعقم الذكري وتعكس حالة عدوى أو التهاب تؤدي إلى وظيفة غير طبيعية للحيوانات المنوية. يجب القيام بتقييم سريع لمعالجة إنتان الجهاز التناسلي.

الجدول 2.1: الحدود الدنيا المعيارية لمقاييس السائل المنوي، تعتمد بشكل اساسي على معايير منظمة الصحة العالمية التي نشرت عام 2010.

مقاييس السائل المنوي	معايير منظمة الصحة العالمية 2010
الحجم	1,5 مل
تركيز الحيوانات المنوية	15× 10^6 حيوان منوي/ مل
التركيز الكلي للحيوانات المنوية	39× 10^6 حيوان منوي بالقذف
الحركة الكلية	%40
الحركة التصاعدية	%32
الحيوية	%58
الشكلية (معايير كروجر)	%4 نماذج طبيعية
عدد الكريات البيض	<1.0 × 10^6 كرية/مل

اختبار إضافي للسائل المنوي:

تحليل السائل المنوي التقليدي وحده غير كافٍ للكشف عن مسببات عقم الذكور في 10٪ -20٪ من الحالات بالإضافة إلى ذلك، فهو يمتلك قيمة تنبؤية محدودة في سياق تقنية المساعدة على الإنجاب (ART). في ظل هذه الظروف، هناك ما يبرر طرق إضافية لاختبار النطاف. تتضمن هذه الاختبارات نطاقًا واسعاً من تحليل النطاف، من قدرتها على تحمل قوى الضغط التناضحي ودرجة الإجهاد التأكسدي (OS) إلى مستوى نشاط الميتوكوندريا وتركيز الجسيم الطرفي من مستقبلات حمض الهيالورونيك لتفاعل النطاف مع البويضات. وقد تم إثبات فحوصات انقسام الحمض النووي DNA للنطاف (SDF) واختبار الأجسام المضادة للنطاف (ASA) في الأدب الطبي واستخدامهما بشكل موثوق في الممارسة السريرية.

تشمل مؤشرات اختبار تجزئة الحمض النووي آليات لتلف/تخرب الحمض النووي، مثل تقدم سن الأب والتعرض للبيئة السامة، وكذلك مظاهر العقم، مثل الإجهاض التلقائي المتكرر، وفشل التلقيح داخل الرحم على الرغم من تحليل السائل المنوي الطبيعي، وضعف معدلات الإخصاب لأطفال الأنابيب.

تتراوح الطرق من اختبار تفكيك الكروماتين النووي (NCD)، بناءً إلى مبدأ أن كروماتين النطاف الطبيعي سيخضع لعملية إزالة التكثف عند تعرضه لحمض إيثيلين أمينيتراسيتيك (EDTA)، إلى مقايسة وضع العلامات الطرفية (TUNEL) لـ dUTP، الذي يستخدم إنزيماً لوسم فواصل شرائط الحمض النووي بطريقة كيميائية مناعية.

بدلاً من دراسة العيوب المتأصلة في الحمض النووي للنطاف، يأخذ اختبار ASA نهجًا مختلفاً، ويكشف عن تركيزات الغلوبولين المناعي بطريقة كمية تستهدف النطاف، تؤثر سلباً على حيويتها وحركتها وقدرتها على الارتباط بالبيض. يترافق استخدام اختبار كومبس أو الخرز الموسوم بالأجسام المضادة للغلوبولين المناعي، وتحديد أكثر من 50٪ ارتباط للنطاف بشكل كبير مع معدلات أعلى من العقم.

تقييم إضافي:

تقييم صماوي:

المحور تحت المهاد-النخامة-الخصية ضروري في إنتاج النطاف عند الذكور وتعتبر الاضطرابات الهرمونية سبب معترف به للعقم الذكري. يجب مراعاة التقييم الغدي في حال قلة النطاف، انعدام النطاف، ضعف الانتصاب والرجال الذين يعانون من العقم وتظهر لديهم أعراض وعلامات قصور الغدد التناسلية. يشمل تقييم الغدد الصم الهرمون المنبه للجريب في الدمFSH ومستويات التستوستيرون في الصباح الباكر. في حال كان مستوى هرمون التستوستيرون منخفضاً، فيجب الحصول على قياس مستوى هرمون التستوستيرون المؤكد المتكرر بالإضافة إلى قياس هرمون التستوستيرون الحر، الهرمون الملوتنLH ومستويات البرولاكتين. يدور التستوستيرون بشكل حر وملزم /محدد. إذ يمثل التستوستيرون الحر الشكل المتاح بيولوجيا، ويمكن أن تتأثر مستوياته بالظروف التي تؤدي إلى ارتفاع مستويات الغلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية. وهذا يشمل فرط نشاط الغدة الدرقية، الشيخوخة، سوء وظيفة الكبد، الأدوية، هرمون الإستروجين. تشير المستويات المرتفعة منFSH وLH مع ما يرافقها من انخفاض أو بقاء مستوى هرمون التستوستيرون طبيعي إلى فشل خصية أولي، التي يمكن أن يكون ناتجاً عن أسباب خلقية (مثل متلازمة كلاينفلتر) أو أسباب مكتسبة. عادة ما يكون الارتفاع المعزول في مستوياتFSH ثانوياً لتلف الخلايا الإنتاشية الظهارية. تشخص مستويات FSH التي تزيد عن ضعف الحد الأعلى

للمعدل الطبيعي خلل في تكون النطاف. رغم ذلك يشير انخفاض مستويات هرمون FSH وLH مع ما يرافقه من مستوى منخفض أو طبيعي للتستوستيرون إلى فشل الخصية الثانوي أو قصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة الغدد التناسلية، والتي يمكن أن تعود لسبب خلقي (متلازمة كالمان) أو المكتسبة (مثل الرضوض وأورام الغدة النخامية التي تفرز البرولاكتين). يجب الحصول على مستوى برولاكتين المصل وتصوير الجمجمة عند الاشتباه بوجود ورم في الغدة النخامية. قد يشير انخفاض مستويات FSH وLH بالتزامن مع مستويات مرتفعة من التستوستيرون إلى استخدام هرمون تستوستيرون خارجي، مما يؤدي إلى ضعف تكون النطاف في الخصية. الرجوع إلى ملخص للحالات السريرية والتغيرات المرتبطة بها في مستويات الهرمون الجدول 2.2.

يجب الاشتباه بفرط الإستروجين عند الذكور المصابين بالعقم الذين يعانون من التثدي. إذ يمكن أن تحدث تغيرات منوية شديدة عندما ترتفع مستويات الإستراديول. يمكن علاج الرجال المصابين بالعقم مع انخفاض نسبة هرمون التستوستيرون إلى الإستراديول في الدم باستخدام مثبطات الأروماتاز. حيث تؤدي الزيادة في نسبة التستوستيرون إلى الإستراديول إلى تحسين معايير السائل المنوي.

الجدول 2.2: الحالة السريرية و علاقتها مع FSH و LH والتستوستيرون و البرولاكتين

الحالة السريرية	FSH	LH	التستوستيرون	البرولاكتين
تكون النطاف الطبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي
تشوهات النطاف	↑ / طبيعي	طبيعي	طبيعي / ↓	طبيعي
فشل الخصية الأساسي **(قصور الغدد التناسلية مع فرط موجهة الغدد التناسلية)**	↑	↑	طبيعي / ↓	طبيعي

فشل الخصية الثانوي (قصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة الغدد التناسلية)	↓	↓	↓	عادي
ورم الغدة النخامية	طبيعي/ ↓	طبيعي / ↓	↓	طبيعي / ↑

الاختصارات: FSH هرمون منشط للجريب. LH هرمون ملوتن. قد يكون لتكوين النطاف غير الطبيعي FSH طبيعي على الرغم من أن FSH المرتفع المعزول يشير إلى فشل الخصية المنتشر.

التقييم الجيني:

قد تسبب التشوهات الجينية العقم عند الذكور من خلال التأثير على إنتاج النطاف أو نقلها. ما يقارب 6٪ من الذكور الذين يعانون من العقم لديهم خلل في الكروموسومات 24،22، وهو أعلى من عامة السكان. العوامل الوراثية الأكثر شيوعاً والمعروفة بأنها مرتبطة بالعقم الذكري هي: تشوهات الكروموسومات التي تؤدي إلى ضعف وظيفة الخصية؛ الطفرات الجينية للتليف الكيسي المرتبطة بالغياب الخلقي للأسهر؛ والحذف الصغير للكروموسوم y المرتبط بضعف تكون النطاف المعزول. يمكن أن يوفر التقييم الجيني معلومات تشخيصية هامة، تستخدم كنقطة انطلاق للاستشارة الوراثية للمرضى الإيجابيين، والمساعدة في تحديد أهمية استخراج النطاف لحقنها داخل الهيولى لدى المرضى المهتمين بال ART.

يستخدم التنميط النووي للنطاقG لتقييم شذوذ الكروموسومات. يزداد خطر العثور على تشوهات النمط النووي مع شدة ضعف تكوين النطاف. إذ يملك المرضى الذي لديهم 10> ملايين نطفة لكل ميليلتر نسبة تقريبية أعلى 10 مرات (4٪) من التشوهات الهيكلية الصبغية مقارنة بعموم السكان. المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي إيجابي لإجهاضات متكررة، التشوهات، والأمراض المرتبطة بالعائلة معرضة أيضاً لخطر أكبر بعض النظر عن تركيز النطاف. لذلك يجب القيام بتحليل النمط النووي في الرجال الذين يعانون من انعدام النطاف، قلة النطاف الشديدة، أو لديهم تاريخ عائلي إيجابي. أكثر شذوذ الكروموسومات الجنسية شيوعاً عند الرجال هو KS (47,xxy) الذي له نمط

ظاهري متغير متعلق بنقص الإندروجين، بما في ذلك توزع شعر الإناث، الأطراف الطويلة الثانوية لإغلاق المشاشة المتأخر، خصى صغيرة (مثبتة/صلبة) مع خلل وظيفي في خلية لايدغ مما يودي عادة إلى فشل أولي في الخصية. يعاني معظم مرضى KS من انعدام النطاف ثانوي لضعف تكون النطاف، الذي لا يتفاقم إلا بعد سن البلوغ. مع ذلك، يمكن لهؤلاء المرضى أن يولدوا نسلهم باستخدام الحقن المجهري باستخراج النطاف من الخصية بالجراحة المجهرية TESE مما ينتج عنه معدل العثور على النطاف بنسبة 30-50٪ في البيانات الحديثة. وفقاً لإحدى الدراسات التي أعقبت نسل المرضى الذين يعانون من KS الذين استخدموا الحقن المجهري، وُلد معظم الأطفال ذوي الصلة بصحة جيدة ولديهم نمط نووي طبيعي، مع جنين واحد لديه XXY47.

لقد ثبت أن الطفرات الجينية للتليف الكيسي مرتبطة بشكل شائع بالعقم الذكري، خاصة التي تتضمن على الجين منظم موصلية التليف الكيسي عبر الغشاء CFTR، والذي يقع على الذراع الطويل للكروموسوم ٧. كما ارتبطت الطفرات في جين CFTR بالغياب الثنائي الخلقي للأسهر CBAVD. على الرغم من أن جميع الذكور الذين يعانون من التليف الكيسي لديهم في نفس الوقت CBAVD وتقريباً 70٪ من الذكور المصابين ب CBAVD ليس لديهم تليف كيسي رغم وجود خلل في CFTR.

الطفرة الجينية CFTR الأكثر شيوعاً هي ΔF508, وهو حذف الحمض الأميني فينيل آلانين 508. هناك 1300 طفرة مختلفة على الأقل تم تحديدها في جين CFTR، مع ذلك، فإن اختبارات الفحص المتاحة حالياً يقيم فقط 30-50 طفرة شائعة تم تحديدها في التليف الكيسي. يتطلب تحليل التسلسل المباشر للجين بأكمله جهداً مكثفاً، على الرغم من توفره تجارياً، إلا أنه مكلف. بالنظر إلى حقيقة أن جميع المرضى الذين يعانون من CBAVD يفترض أن لديهم طفرة CFTR، هناك صحة بأن الاختبارات الحديثة لها فائدة تشخيصية قليلة. ومع ذلك، لايزال من المهم الحصول على اختبار جيني لتقديم المشورة للمرضى فيما يتعلق بالآثار الصحية المستقبلية لطفرات CFTR وكذلك تقديم المشورة للأشقاء فيما يتعلق بخطر حمل طفرات CFTR.

يجب أيضاً فحص الشريك. إذا كان الشريكين حاملين، إذ يحتاج الزوجان إلى استشارة بشأن خطر إنجاب أطفال مصابين بالتليف الكيسي بنسبة ٢٥٪. ينصح بالاستشارة الوراثية إذا كان إحدى أو كلا الشريكين حاملين لطفرات CFTR. لا ينبغي لانعدام تكوّن الأسهر أحادي الجانب CUAVD وحده إلى انعدام النطاف الانسدادي، مع ذلك فإنه يرتبط

بشكل شائع مع رتق قطعي مقابل الأسهر أو الحويصل المنوي، والتي إذا كانت موجودة بشكل متزامن فإنها تؤدي إلى إعاقة مماثلة ل CBAVD. على عكس CBAVD، فإن ما يقارب ٪40 من المرضى الذين يعانون من CUAVD لديهم طفرات جينية في CFTR ويجب تقديم المشورة لديهم على هذا النحو. وهناك علاقة قوية بين CUAVD والشذوذ الكلوي المماثل بسبب أصل جيني مشترك. إذ تم اكتشاف غياب وحيد الجانب للأسهر، وبذلك يجب أن يتم تصوير البطن لاستبعاد التشوهات الكلوية.

الكروموسوم y ضروري لتكون النطاف وتطور الخصية. وبذلك الحذف الصغير لكروموسوم y قد ارتبطت بضعف تكون النطاف مع ارتباط شدته بموقع التورط. منطقة كروموسوم y الأكثر شيوعاً والمرتبطة بالعقم هي موضع عامل انعدام النطاف AZF الذي يحتوي على مناطق فرعية تتحكم في خطوات مختلفة من تكون النطاف المعروفة باسمAZFa, AZFb, AZFc. يمثل الحذف الصغير في AZF السبب الجيني الجزئي الأكثر شيوعاً لانعدام النطاف وقلة النطاف الشديدة. يرتبط الحذف الصغير الذي يشمل AZFa, AZFb بتضخيم الخلايا الإنتاشية وإيقاف النضج، ومحاولات استرجاع النطاف لا ينصح بها في المرضى الذين يعانون من هذه المحذوفات لأنه لا يوجد فرصة للعثور على نطاف في الخصية. في عمليات الحذف الصغيرة التي تشمل منطقة AZFc، ينتج عن استخراج النطاف نسبة نجاح تتراوح بين ٪71-٪80.

دور التصوير:

يجب أن يتم التوجه للحصول على دراسات التصوير من خلال القصة السريرية، الفحص البدني، ونتائج فحوصات الغدد الصم والفحوصات الجينية. يقدم التصوير التشخيصي دورين رئيسين في تشخيص وعلاج العقم الذكري، أولاً، يساعد في تحديد المسببات الأساسية، وبذلك، يحدد أكثر الطرق الواعدة لتحقيق إخصاب ناجح. توجد هذه الطرق مع تقنيات أولية تهدف إلى تقييم خصائص الخصية، توطين علم الانسداد، وتصنيف مداها بطريقة غير باضعة. أما الأساليب الأكثر عدائية، والتي كانت تستخدم سابقاً بشكل متكرر في التشخيص، أصبحت تستخدم الآن للعلاج بعد إجراء التشخيص بالفعل. وبذلك فمن الحكمة إجراء التصوير بطريقة منهجية، بناء على نتائج عمل سابق، لا أن يكون معزولاً. الغرض في هذا القسم هو تسليط الضوء على أدوار الموجات فوق الصوتية، التصوير بالرنين المغناطيسي، مطيافية الرنين المغناطيسي النووي، وتصوير الأوعية في علاج العقم

الذكري، مع إيلاء اهتمام خاص لاختيارهم المضبوط /المصمم في محاولة لتعزيز الكفاءة وتقليل الإجراءات الغازية وما هو غير ضروري.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية US:

بسبب تكلفتها المنخفضة وطبيعتها الغير غازية، ظهرت الأمواج فوق الصوتية كطريقة مفضلة للتقييم الأولي لعقم الذكور، عن طريق تحديد وتوصيف أمراض الخصية، البروستات، الأقنية، والأوعية الدموية.

← التصوير بالأمواج فوق الصوتية للصفن:

عندما يكون الفحص الجسدي أو تحليل السائل المنوي غير طبيعي نتوجه لUS للصفن، إذ يمثل الخطوة التالية الغنية بالمعلومات، بسبب مقدرته على تقييم خصائص الخصية، مثل الحجم، صدى الصوت، والأوعية الدموية. وتحديد وقياس البربخ والأسهر القريب، وقياس الضغوط الوريدية داخل الضفيرة الدوالية (من خلال الدوبلر الملون). بهذه الطريقة، يكون ل US الصفن دوراً حاسماً في تحديد انعدام النطاف غير الانسدادي NOA: الكشف عن تشوهات الخصيتين (اختفاء الخصيتين، إنتان حاد، التهاب، أو ورم خبيث) أو من الأوعية الدموية المرافقة (مثل دوالي الخصية). فيما يتعلق بالأخير، تحدد جمعية المسالك البولية الأميركية وجمعية التناسل الذكري وجراحة المسالك البولية دور US الصفن في توضيح الفحص البدني غير الحاسم أو الصعب والاتفاق على أنه لا يجب استخدام ملحقات التصوير في البحث عن دوالي تحت سريرية غير محسوسة وما لم يوجد توسع ملموس في المقابل. ومع ذلك، كدراسة تأكيدية لدوالي الخصية السريرية، يمتلك US الصفن حساسية وخصوصية عالية، وكذلك التصنيف على أساس درجة الارتداد بمناورة فالسالفا (شكل 2.2). كتحذير، هناك تناقض بين الدرجات التصويرية لدوالي الخصية وشدتها السريرية بالفحص البدني، وكذلك الجدل حول قيمة US في توجيه العلاج. كما يساعد في تشخيص انعدام النطاف الانسدادي OA، من خلال إظهار تشوهات رأس البربخ، الجسم، والذيل، بالإضافة إلى زيادة حجم الخصية بشكل ملحوظ.

← تصوير الأمواج عبر المستقيم TRUS:

من خلال تصوير الحويصلات المنوية، البروستات، والقنوات الدافقة، التصوير عبر المستقيم غالبا ما تكون الطريقة المفضلة في المرضى الذين يعانون من قلة النطاف منخفضة الحجم أو انعدام النطاف في تحليل السائل

المنوي. توسع الحويصل المنوي أو توسع القناة الدافقة، خاصة بالتزامن مع الأكياس أو التكلس، يقترح انسداد قناة القذف. لقد أثبتت فعالية الجمع بين قياس حجم الخصية عبر US الصفن مع التقييم المنوي عبر TRUS في التمييز بين OA وNOAg، بالإضافة للقيمة التشخيصية وحدها، يوفر رشف الحويصل المنوي الموجه بال TRUS إمكانيات علاجية للرجال الذين يعانون من انسداد كامل أو جزئي، إذ يمكن في حالة الانسداد التام العثور على النطاف.

الشكل 2.2: الموجات فوق الصوتية الصفن تظهر المظهر النموذجي لدوالي الخصية



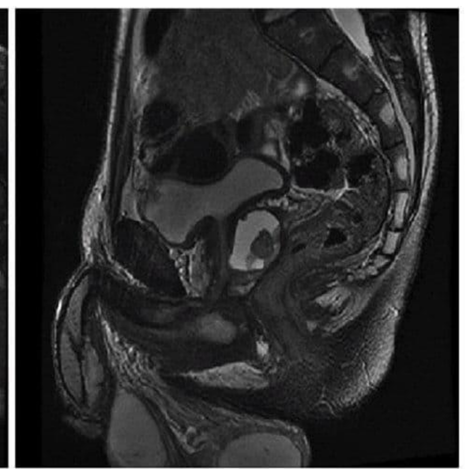
التصوير بالرنين المغناطيسي MRI:

بسبب التفوق التقني من حيث الدقة العالية والتصوير متعدد الأبعاد، ظهر الMRI كعامل مساعد مفيد ل TRUS لتصوير البروستات، الحويصلات المنوية، قنوات القذف والأسهر، خاصة في حال عدم كفاية الأمواج فوق الصوتية. سبب واحد لانسداد القناة الدافقة يمكن تشخيصه بتصوير MRI، وهو الانضغاط بكيسة بروستاتية على الخط الناصف، مع توسع القناة والحويصلات المنوية

← تصوير الكلية:

لتصوير الكلية دور محدداً في علاج المرضى الذين يعانون من خلل خلقي ثنائي أو أحادي الجانب في الأسهر، في ضوء ارتباطها بانتباذ أو عدم التكون الكلوي. لا ينبغي التصوير وتقييم الكلى تشريحياً للرجال الذين يعانون من غياب خلقي وحيد الجانب للأسهر فقط، يدب إجراؤه في تقييم الأجنة قبل الولادة في حال حدوث حمل من هؤلاء الرجال، بالنظر إلى إمكانية توريث التشوهات للأبناء.

خلفها (شكل 2.3). بالإضافة لذلك، هناك بعض الأسباب المركزية لعقم الذكور غير الانسدادي، وهي أورام الغدة النخامية التي تطلق البرولاكتين، التي تنذر بارتفاع مستويات البرولاكتين وأعراض تأثير الكتلة داخل الجمجمة، عمى الشقين الصدغيين أو الصداع، التي تمثل هدفاً تشخيصياً رئيسياً لتطبيق التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية.

الشكل 2.3: التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض (صور إكليلية مرجحة T2) يوضح كيس البروستاتا في خط الوسط الذي يسبب انسداد قناة القذف.

التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي NMR:

سعت الأبحاث الحديثة إلى التمييز بين المسببات المختلفة لعقم الذكور بناء على استقلاب بلازما النطفة عند المريض. وأظهرت العديد من الدراسات استخدام التحليل الطيفي بالرنين النووي NMR في توصيف الاختلافات في الملامح البيوكيميائية للنطاف الطبيعية مقابل النطاف في العقم مجهول السبب والنطاف غير الطبيعية في تحليل السائل المنوي. وتقدم البحث عن علامات الاستقلاب إلى ما هو أبعد من محاولات فهم مسببات العقم، لأولئك الذين يهدفون إلى تحسين ART، على سبيل المثال، بناء على اكتشاف وجود ملامح كيميائية حيوية مميزة بين أنسجة الخصية الطبيعية وتلك المرتبطة بمتلازمة خلايا سيرتولي فقط SCO، وقد يكون ل NMR دوراً حتى بديلاً عن خزعة الخصية الغازية للكشف عن الرجال الذين لديهم NOA ويملكون نطاف قابلة للحياة وبالتالي فهم مرشحون لاستخراج النطاف وحقنها داخل الهيولى.

تصوير الأسهر:

وهو أكثر وسائل التصوير غزواً في تقييم العقم الذكري، يتم إجراؤه عن طريق فتح كيس صفن أو الأربية بالتزامن مع إعادة وصل الأسهرين، بشق الأسهر جزئياً، وإدخال قثطرة صغيرة، وحقن محلول التباين لتقييم

سالكية الأسهر والقنوات الدافقة. تم استبدال تصوير الأسهر إلى حد كبير بال US و MRI ويرجع ذلك جزئياً إلى خطر الإصابة بالتهاب الأسهر والتضيقات. لكن يمكن تكييف شكل من هذه التقنية، بتقطير المحلول الملحي بدلاً من صبغة التباين، خلال جراحة وصل الأسهر لتأكيد سالكية الأسهر بعد إصلاح الانسداد.

خزعة الخصية:

يقتصر دور الخزعة على حالات مختارة من انعدام النطاف أو قلة النطاف الشديدة. يمكن أن توفر معلومات تشخيصية مهمة عن علم الأمراض الأساسي وكذلك يمكن أن تكون مفيدة علاجياً إذا تم العثور على نطاف قابلة للحياة حيث من الممكن حفظه بالتجميد للحقن المجهري في المستقبل. إذا استخدمنا الخزعة لأغراض تشخيصية فقط، يكون الخيار التقني هو إجراء العملية عن طريق الجلد إما عن طريق الشفط بالإبرة أو الخزعة بالإبرة الموجهة. وهناك طريقة أخرى قليلة الرض تتضمن شق صغير في كيس الصفن وفتح نافذة وصولاً للخصية دون إخراج الخصية من الشق. ولا يوجد إجماع حول ما إذا كان ينبغي إجراء الخزعات من وحيدة أو ثنائية الجانب. وفي حال الرغبة في إجراء خزعة وحيدة الجانب، فيجب إجراؤها من الخصية الأكبر حجماً. ثم يجب وضع العينات في محلول مثبت مثل بوان، زينكر، الغلوتارألدهيد. ويجب ألا نستخدم الفورمالين لأنه قد يعطل بنية الأنسجة. تعتبر خزعات الخصية مفيدة بشكل خاص عندما تكون هناك حاجة للتمييز بشكل نهائي بين AO وNOA في المرضى الذين لديهم تشوهات مخبرية واضحة. قد يكشف التشريح المرضي لنسيج الخصية عن تكون طبيعي للنطاف، فرط تكون النطاف، توقف نضج الخلايا الإنتاشية، عدم تنسج الخلايا الإنتاشية (متلازمة خلايا سيرتولي فقط)، التصلب الحدبي أو مزيج من هذه الحالات. على الرغم من أن خزعة الخصية التشخيصية قد تساعد في تحديد ما إذا كان تكون النطاف ضعيفاً ولكنه لا يوفر معلومات تنبؤية فيما إذا كانت عمليات استخراج النطاف ستكون ناجحة أو في حال كانت النطاف موجودة في مكان آخر في أي من الخصيتين.

هذا هو السبب في أن الخزعة قد لا تكون ضرورية تماماً لتشخيص NOA بوجود النتائج السريرية المطابقة وتقييم الغدد الصم قبل استخراج النطاف الموجه من أجل التلقيح الصناعي أو الحقن المجهري (ضمور خصية، ارتفاع هرمون FSH بشكل ملحوظ).

يجب عدم إجراء تصوير الأسهر في نفس وقت خزعة الخصية بسبب خطر حدوث ندبات تالية وانسداد، ما لم يتم إجراء جراحة وصل الأسهر في نفس الوقت.

الخلاصة:

العقم الذكري هو السبب وراء ما يقارب نصف حالات الأزواج الذين يسعون للحمل، ويجب أن يكون أطباء المسالك البولية مريحين في توجيه الاستقصاءات المناسبة لهؤلاء المرضى.

يمكن أن يكشف التقييم الشامل الذي يتضمن تقييماً أولياً شاملاً بالاقتران مع الدراسات المخبرية والتصويرية الموجهة عن الأسباب القابلة للعكس والتي قد تكون قابلة للتصحيح وتؤدي إلى حمل ناجح.

عندما تبقى الأسباب الأساسية للعقم غير معروفة، يمكن الأخذ بعين الاعتبار اختبارات مثل التقييم الجيني واختبار السائل المنوي الإضافي في الظروف المناسبة. وقبل إحالة المرضى لتقنيات الإخصاب الصناعي، فمن الحكمة تحديد الأسباب غير القابلة للعلاج.

3 تحليل السائل المنوي

Meaghanne K. Caraballo, Alyssa M. Giroski, Rakesh Sharma, and Ashok Agarwal

المقدمة:

غالبًا ما يكون إنجاب الأطفال واحداً من أكثر الأهداف المرغوبة في أي علاقة زوجية، ولكن لسوء الحظ لا يمكن تحقيق ذلك بشكل طبيعي في جميع الحالات. العقم مشكلة زوجية تؤثر على حوالي 15% إلى 20% من السكان. من بين هؤلاء، يمكننا عزو 30%-40%من الحالات إلى العقم الذكوري، 30%-40%من الحالات إلى العقم عند الإناث. 20% المتبقية، فيشترك بها العقم عند كل من الذكور والإناث معاً. لتقييم العقم عند الذكور، تحليل السائل المنوي هو الاختبار الأولي الذي يطلبه الطبيب. التقييم المخبري الرسمي لتحليل السائل المنوي يتطلب الالتزام بإرشادات صارمة وفقاً لمنظمة الصحة العالمية.

تقييم السائل المنوي يتم باستخدام مجالات مرجعية معيارية (الجدول 3.1) حددتها منظمة الصحة العالمية في عام 2010. تحليل السائل المنوي الروتيني يتضمن 1- التقييم العياني: بما في ذلك اللون، الحجم، ودرجة الحموضة (PH)، واللزوجة، والإسالة. 2- التقييم المجهري: يشمل عدد الخلايا المدورة والتركيز والحركة الكلية بما في ذلك تحليل حركة النطاف التقدمية بالطريق الراجع، مورفولوجيا النطاف، حيوية النطاف واختبار وظائف النطاف بما في ذلك اختبار الفركتوز والتورم ناقص الحلولية واختبار الأجسام المضادة.

يتوفر اختبار النطاف المتقدم في المختبرات المخصصة لطب الذكورة ويقوم بتقييم الإجهاد التأكسدي(OS)

كما يتضمن قياس أنواع الأكسجين التفاعلي (ROS)، القدرة الكلية المضادة للأكسدة (TAC)، وإمكانية تقليل الأكسدة (ORP) وتفتيت الحمض النووي للحيوانات المنوية (SDF).

الجدول 3.1: القيم الطبيعية (النسبة المئوية الخامسة) لتحليل السائل المنوي حسب إرشادات منظمة الصحة العالمية لعام 2010

المقياس	القيمة المرجعية
الحجم (مل)	1.5
درجة الحموضة (PH)	
تركيز النطاف $\times10^6$/مل	15
الحركية (الإجمالي%)	40
المورفولوجيا (الطبيعي%)	4
الحيوية (%)	58
الكريات البيضاء $\times10^6$/مل	$1.0 > \times10^6$

جمع السائل المنوي:

بشكل مثالي يجب أن تؤخذ عينات السائل المنوي بعد الامتناع عن القذف مدةً لا تقل عن يومين لكن لا تزيد عن أسبوع. الامتناع فترة أطول من ذلك يمكن أن يسبب فرط النطاف (hyperspermia) أو زيادة في حجم السائل المنوي أكثر من 5 مل. عندما تطلب من المرضى عينة سائل منوي يجب أن تزودهم بالتعليمات المناسبة لضمان جمع السائل بشكل صحيح وخالي من الملوثات التي يمكن أن تؤثر على جودة السائل المنوي. يوصى بأخذ عينات السائل المنوي عن طريق الاستمناء فقط في وعاء بلاستيكي معقّم واسع الفوهة. العينات التي تم جمعها عن طريق الجماع لا ينبغي قبولها لأنها سوف تتلوث بالحطام الخلوي والبكتيريا. واحدة من أهم المشاكل الناجمة عن طريقة الجمع هذه هي أن القذفة الأولى من

السائل المنوي، والتي تحتوي عادة على أعلى تركيز من النطاف تُفقد. بالإضافة إلى ذلك، درجة الحموضة ال PHالحامضية للسائل المهبلي يمكن أن تؤثر سلبًا على حركة النطاف. في حالات خاصة، المرضى يمكن أن يستخدموا مجموعة خاصة من الواقيات ذكرية مثل Male Factor-Pak. هذه الأنواع من الواقيات مصنوعة من مادة polyurethane خامل والتي لا تحتوي على مبيدات للنطاف (spermicides)، لذلك فهي تحافظ على حركية السائل. يجب عدم استخدام المواد الشحمية أو اللعاب في عملية الجمع لأنها قد تؤثر سلبًا على جودة العينة. مباشرةً بعد جمع السائل يجب أن نخضع العينة لفترة تمييع معيارية. إذا كان المريض يجمع خارج المخبر، فإنه يجب تسليم العينة إلى المخبر خلال ساعة واحدة من التجميع. يجب أن تحفظ العينة بدرجة حرارة الجسم لحمايتها من تقلبات درجة الحرارة. بعد ساعة تقريباً حركية السائل يمكن أن تنقص لذلك ينصح بإجراء التحليل بأقرب وقت ممكن بعد التمييع.

التقييم العياني للسائل المنوي:

التقييم العياني للسائل المنوي يتضمن: حجم السائل المنوي – PH – اللزوجة – الإسالة – عمر العينة.

المظهر الخارجي:

بعد التمييع تخضع العينات المجموعة لتحليل عياني. العينات الطبيعية غير شفافة في المظهر ومتجانسة. إذا كانت العينة ذات مظهر واضح، فقد يكون تركيز النطاف لدى المريض منخفضًا جدًا أو من المحتمل حتى أنه يعاني من فقد النطاف azoospermic من ناحية أخرى، إذا كان لديه مظهر بني محمر للنطاف، قد يشير ذلك لوجود كريات حمراء في العينة. النطاف المُدمى(Hematospermia) أي ظهور الدم في السائل المنوي) يمكن أن يعزى إلى مجموعة متنوعة من العوامل مثل العدوى أو الالتهاب في أي منطقة من الجهاز التناسلي الذكري، كثرة الاستمناء – الانسداد - الأورام أو البوليبات. أدوية معينة والحالات الطبية (مثل اليرقان أو التهاب البروستات) يمكن أن تسبب ظهوراً غير طبيعي للمني. يمكن أن يؤدي تلوث البول إلى تغيير مظهر السائل المنوي إلى لون مصفر.

حجم السائل المنوي:

يتكون حجم السائل المنوي المقذوف بشكل كبير من إفرازات الغدد الملحقة مثل الحويصلات المنوية وغدة البروستات. جزء صغير من الحجم أيضًا قادم من الغدد البصلية الإحليلية

والبربخ. الحجم المعياري للسائل المنوي المقذوف ≤1.5 مل حسب منظمة الصحة العالمية.

عندما يكون قياس عينة السائل المنوي أقل من 0.5 مل فإن هذه الحالة تعرف بنقص النطاف (hypospermia). يمكن أن يكون هذا الشذوذ نتيجة للعديد من العوامل الأساسية المختلفة مثل قصور الغدد التناسلية، القذف الراجع وانسداد المسالك البولية السفلية أو الغياب الخلقي ثنائي الجانب للأسهر. من المهم أيضاً ملاحظة أن أول قطرتين من السائل المقذوف تحوي عادةً تركيز عالٍ من النطاف. أي عينة غير مكتملة أو قذف متقطع يجب أن يتم الإبلاغ عنه من قبل المريض ويجب أن تكون موثقة في تقرير التحليل. يمكن أن تسبب العينة غير الكاملة ظهور نتائج انخفاض حجم السائل المنوي. بعض المرضى لا يقذفون بعد النشوة الجنسية وبدلاً من ذلك يحصل عندهم قذف جاف. يشار إلى هذا بشكل أكثر شيوعًا باسم انعدام المني(aspermia). ان التسجيل الدقيق لحجم السائل المنوي ضروري. المخابر قد تستخدم ماصة مصلية متدرجة، أنبوب تنبيذ مخروطي مدرج 15 مل أو وزن. توصي منظمة الصحة العالمية(WHO) باستخدام حاوية تجميع معقمة معروفة الوزن من أجل الحصول على حجم أكثر دقة.

لزوجة السائل المنوي:

تقيس لزوجة السائل المنوي مقاومة السائل المنوي للتدفق. يتم تحديد اللزوجة العالية من خلال الخاصية المرنة لعينة السائل المنوي عندما يتم إسقاطها بحرية من الماصة. إذا كان طول الخيط أكبر من 2 سم فإنها تعتبر لزجة بشكل غير طبيعي. اللزوجة العالية بعد التمييع الكامل يمكن أن تؤثر على الحركة والتركيز، والنطاف المغلفة بالأجسام المضادة. في الحالات المتوسطة أو الشديدة اللزوجة، يمكن استخدام زجاجة مسحوق التربسين (5 مغ) معروفة الوزن لكسر اللزوجة.

درجة الحموضة في السائل المنوي:

تتكون عينة السائل المنوي بشكل أساسي من السائل القلوي من الحويصلات المنوية والسائل الحمضي من البروستات. يجب أن تكون درجة الحموضة (PH) للسائلين مجتمعين في النطاق من 7.2-8.2. قد يشير PH< 7.0 في عينة السائل المنوي إلى انسداد في القناة القاذفة للمني. هذا يؤدي إلى غياب الإفرازات القلوية من الحويصلات المنوية. يمكن أن تشير درجة الحموضة الأعلى إلى وجود عدوى كامنة.

التقييم المجهري للسائل المنوي:

الخلايا المدورة:

تتكون الخلايا المدورة في عينة السائل المنوي من خلايا جرثومية غير ناضجة وكريات بيض. وجود خلايا جرثومية غير ناضجة بشكل مفرط في السائل المنوي قد يشير إلى بيئة من الإجهاد التأكسدي (OS)أثناء تكوين النطاف. لذلك، من المهم التفريق بين هاتين الخليتين المدورتين. للتمييز بين هاتين الخليتين، الخلايا المدورة تحصى في مجال عالي القدرة. وجود أكثر من 5 خلايا مدورة أو$>1 \times 10^{6}$ خلية مدورة في السائل المحضر الرطب يوحي بضرورة إجراء اختبار وجود كريات الدم البيضاء وفقًا إلى إرشادات منظمة الصحة العالمية WHO. وجود أقل من1 $\times 10^{6}$ خلية مدورة في العينة يعني أنها قد تحتوي على كريات دم بيضاء فعالة، والتي يمكن أن تنتج (ROS)التي هي ضارة بالنطاف.

الكريات البيض في السائل المنوي:

تحديد كمية الكريات البيض في السائل المنوي يُجرى على مُحضر رطب ويتم اختباره عن طريق اختبار myeloperoxidase or Endtz Test. يحدد هذا الاختبار الخلايا المحببة إيجابية البيروكسيديز التي تلون بالبني الداكن: أي البلاعم والعدلات. وجود أكثر من 1×10^{6} كرية بيضاء في مل من العينة دليل على وجود كريات بيض في السائل المنوي.

التركيز والحركة:

تركيز تحليل السائل المنوي يتم حسابه بواسطة عدد النطاف في 1 مل من السائل المنوي. القيمة المرجعية $\geq 15 \times 10^{6}$ / مل. إجمالي عدد النطاف أو عددها هو إجمالي عدد النطاف في السائل المنوي المقذوف بأكمله. قلة النطاف (Oligozoospermia) وانعدام النطاف (azoospermia) يُشخصان بالعدد الكلي للنطاف. يتم تعريف قلة النطاف: تركيز النطاف يكون < 15×10^{6}/مل.

انعدام النطاف أو(cryptozoospermia) يشار إليه على أنه غياب النطاف في السائل المنوي. يتم حساب تركيز السائل المنوي بطريقة صحيحة بخلط السائل المنوي أثناء سحبه أو تحريكه بشكل دائري. توضع العينة في حجرة ثابتة مخصصة للعد.200 نطفة على الأقل لوحظت تحت×20. ما لا يقل عن 200 نطفة يجب أن تُحسب وفقاً لاقتراح منظمه الصحة العالمية (WHO)؛ شبكة ×1010تُوضع في مكانها المخصص من أجل عد النطاف باستخدام المجهر متباين الطور والأفضل×20

(الشكل 3.1). تتألف من إجمالي 100 مربع في 10 صفوف و10أعمدة. يتم تطبيق عامل الصف (RF) للحصول على التركيز كما هو موضح في الجدول 3.2.

TC: العدد الكلي للنطاف التي تم عدها.

F: العدد الكلي للحقول

RF: عامل الصف

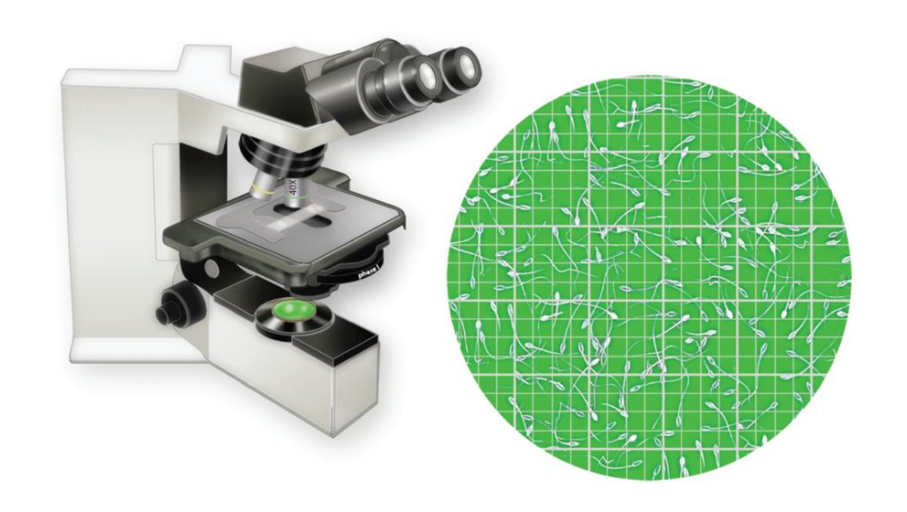
MF: عامل المجهر

S: عدد المربعات في الشبكة

التركيز= (TC/F) × RF × MF/S

الجدول 3.2: حساب التركيز

عامل الصف (RF)	عدد الصفوف التي تم عدها
10	1
5	2
2	5
1	10



الشكل 3.1: قياس تركيز النطاف وحركتها بواسطة المجهر المتباين الطور

Example:
Concentration = (167/5) × 5 × (20/100) = 33.40 × 10^6/mL
Total sperm count of the sample is calculated by multiplying the total volume by the concentration of the sample.
يتم حساب إجمالي عدد النطاف للعينة بضرب الحجم الكلي بتركيز العينة
Example:
Concentration = 33.40 × 10^6/mL
Volume of the sample = 2.0 mL
Total sperm count = 33.40 × 10^6/mL × 2.0 mL
= 66.80 × 10^6

الحركة والتقدم إلى الأمام:

تقييم حركة النطاف مهم في تحليل السائل المنوي الروتيني ويرتبط باحتمالية الحمل. إذا كانت غالبية النطاف غير متحركة، فإن فرصة الإخصاب للبويضة ستكون في حدها الأدنى. منظمة الصحة العالمية (WHO) توصي بأن إجمالي الحركية الطبيعية لتحليل السائل المنوي >40%. تصنف النطاف في أربع درجات مختلفة في الحركية أو التقدم للأمام. الدرجة 1 هي أقل درجة حركية ويتم تصنيفها على أنها تملك سوط ضعيف وحركة وخزية. يتم تعريف الدرجة 2 على أنها وجود تقدم للأمام ضعيف إلى متوسط . الدرجة 3 توصف على أنها ذات تقدم للأمام جيد إلى سريع آحادي الاتجاه. أخيرًا، الدرجة 4 تقدم سريع للأمام متعدد الاتجاهات ويُعتقد أنه الممر الأكثر كفاءة عبر مخاطية عنق الرحم. يعتمد حساب التقدم إلى الأمام على الحركية الكلية للحيوانات المنوية في عينة السائل المنوي. يتم حساب حركية السائل المنوي عن طريق خلط السائل المنوي بشكل صحيح إما عن طريق الماصات أو القيام بحركة دورانية للسائل، ووضع العينة في حجرة عد الكريات (hemocytometer)أو في حجرة ثابتة لعد النطاف ومراقبتها تحت×20، كما هو موضح في الجدول 3.3.

Grade الدرجة	*Letter* الحرف
1	D
2	C
3	B
4	A

الجدول 3.3: حساب التقدم للأمام

Percentage forward progression = (A+B+C) \ (A+B+C+D) ×100

تحليل السائل المنوي بمساعدة الحاسوب (CASA):

تحليل الحيوانات المنوية بمساعدة الحاسوب (CASA) هو طريقة بديلة لتحليل السائل المنوي اليدوي. تقنية CASA تم تطويرها في أواخر الثمانينيات، والتي أعقبَت ظهور الكمبيوتر الشخصي. تطور رقمنة الفيديو ساعد في تحليل الحركية والأنواع المختلفة لحركة الحيوانات المنوية المجردة (أي سعة انزياح الرأس الوحشية [ALH]، الخطية [LIN]، والسرعة المنحنية [VCL]) للحيوانات المنوية. تم تقديم CellSoft لأول مرة في عام 1985 وسرعان ما تبعها -Hamilton Thorne في عام 2000 واستخدم في المقام الأول كأداة للبحث. يجب أن تفي CASA فيي المختبر بمعايير منظمة الصحة العالمية ويجب أن تفي بمتطلبات الارتياب في القياس (UoM) ± 20٪ مقارنة بالعد اليدوي. يجب على طاقم المختبر أن يكون مدرب بشكل كامل ومؤهل للإيفاء بمعايير منظمة الصحة العالمية. مراقبة الجودة اليومية لِـ CASA يجب أن تتم باستخدام محلول خرزة لاتكس معلق يتم إجراؤه وفقاً لـ أنظمة تعديل تحسين المختبرات السريرية (CLIA). كيت محلول هذا الاختبار يتضمن مستويين محلولين محضرين بجزيئات لاتكس صغيرة أو خرزات معلقة في وسط متساوي الكثافة والذي يسمح لجزيئات اللاتكس بالطفو بحرية بالتساوي في جميع أنحاء المحلول. المستويين اللذين تم اختبارهما لهما مجال أعلى ومجال أقل للتحقق من قدرة CASA على التقاط التراكيز العالية والمنخفضة من الحيوانات المنوية. هذه الخرزات مصممة في المقام الأول لأماكن العد الثابتة ذات خاصية التحميل الشعري (على سبيل المثال، Leja chambers أو أماكن عد الخلايا الثابتة MicroCell) ولكن يمكن استخدامها أيضًا للتحقق من صحة التعداد اليدوي للحيوانات المنوية باستخدام عدّادة الكريات. مراقبة الجودة الأسبوعية كذلك يجب أن تُجرى في المختبر باستخدام عينة مجهولة من السائل المنوي؛ هذه العينة يجب اختبارها بتقنية CASA وقراءتها من قبل تقني للتأكد من استيفاء الارتياب في القياس وأنها مقبولة لمراقبة الجودة. درجة حرارة نظام CASA مضبوطة عند 37 درجة مئوية ويسمح بذلك للمختبر بالحصول على قراءات دقيقة لتركيز الحيوانات المنوية، الحركية، السرعة، الخطية، سعة انزياح الرأس الوحشية. بعد تمييع عينة السائل المنوي التي تم جمعها، يقوم التقني بتحميل العينة في مكان التحميل الشعري ويضعها على منصة CASA. بمجرد تحميل الشريحة على المنصة، يتم تحليلها من قبل التقني. التقنيون يختارون يدوياً الحقول التي

يرغبون بتحديدها من أجل التحليل الذي سيتم إجراؤه عليها. CASA ستقوم بتحليل الحقول المحددة وإنشاء تقرير. نتائج CASA ستقارن بعد ذلك مع التركيز اليدوي للتقني، وإذا كانت النتائج ضمن ارتياب قياس نسبته ± 20٪، فإن نتائج CASA سيتم استخدامها. إذا اختلفت النتائج بنسبة> 20٪، فإن القراءة اليدوية لـلتركيز أو الحركية سيتم الإبلاغ عنها.

تحليل السائل المنوي الراجع:

بالنسبة لبعض الرجال، يكون نقص الخصوبة نتيجة خلل تشريحي. طبيعياً، تتقلص عضلات عنق المثانة مباشرةً قبل القذف مما يؤدي إلى خروج السائل المنوي من الجهاز التناسلي الذكري عن طريق الاحليل. في حالة القذف الراجع- الذي يمكن أن يشير أيضاً إلى النشوة الجنسية الجافة بسبب نقص السائل المنوي- السائل المنوي يرتد إلى المثانة عند القذف بدلاً من المرور عبر الاحليل. هناك العديد من الحالات الطبية التي قد تؤدي إلى القذف الراجع، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر مرض باركنسون، السكري، التصلب المتعدد، أذيات النخاع الشوكي وضخامة البروستات. هذه الحالات الطبية تضر وتضعف الأعصاب والعضلات التي تتحكم في القذف كما أن بعض العمليات الجراحية تعطل هذه الأعصاب والعضلات. حتى الأدوية التي تعالج ارتفاع ضغط الدم، وضخامة البروستات الحميدة (BPH)، والاكتئاب قد تكون السبب وراء القذف الراجع للرجل. في حالة الاشتباه في القذف الراجع، التشخيص يمكن تأكيده عن طريق تحليل البول لعينة بول بعد القذف.

تحليل مجهري لعينة البول المتباطئة والمعاد تكوينها يمكن أن يتم تقييمه لأي حيوانات منوية قد تكون موجودة. لإكمال تحليل البول الراجع، المريض سيحتاج إلى جمع ما قذفه أولاً وذلك في وعاء واحد ومن ثم التبول فوراً في وعاء ثانوي. هذا الوعاء الثانوي يجب أن يُعطى للمريض قبل الجمع ويجب أن يحتوي على سائل بوقي بشري دافئ (HTF) مع 5٪ ألبومين مصل الإنسان. HTF تم تركيبه من المركب الكيميائي لـ HTF ، والذي يساعد في التلاعب بالأمشاج أو في هذه الحالة الحيوانات المنوية. بمجرد أن يجمع المريض سائله المنوي وعينة بول بعد القذف، يجب السماح للسائل المنوي بأن يخضع لفترة التمييع المعيارية والتي لا تقل عن 20 دقيقة، بينما يختلط البول مع HTF يتم نقله إلى أنابيب مخروطية بسعة 15 مل ويتم معالجتها كذلك بالطرد المركزي. أثناء الطرد المركزي، يعمل HTF كوسط للغسيل ويسبب جمع أي حيوانات منوية موجودة في عينة البول وتكويرها في قاع الأنبوب (الأنابيب).

عندما اكتمال الطرد المركزي، يجب إزالة المادة الطافية. سيتم إضافة 1-2 مل من HTF إلى عينة البول لإعادة تشكيل الحبيبات في قاع الأنبوب. جزء من هذه الحبيبات المعاد تشكيلها سيتم تحليلها مجهرياً لأي حيوانات منوية موجودة في عينة البول بعد القذف. في الحالات التي يكون فيها المريض غير قادر على إعطاء عينة من السائل المنوي بسبب عدم وجود قذف، يجب على المريض ممارسة العادة السرية حتى الوصول إلى النشوة الجنسية ثم التبول على الفور في الوعاء المخصص.

بالنسبة للأفراد الذين تم تشخيص إصابتهم بالقذف الراجع، يمكن معالجة عيناتهم للتلقيح داخل الرحم، تجميد الحيوانات المنوية، وتستخدم في الإخصاب في الأنبوب (IVF) أو حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى (ICSI) إذا كان هناك عدد كافي من الحيوانات المنوية.

حيوية السائل المنوي:

Eosin-Nigrosin (E / N) هي تقنية تلوين تقوم بتقييم حيوية عينة السائل المنوي. فمن المستحسن القيام بها عندما تكون الحركية البدئية أقل من 25٪. Nigrosin يزيد من التباين بين الخلفية ورؤوس الحيوانات المنوية، مما يسهل رؤية الحيوانات المنوية. يجب تنفيذ تقنية التلوين هذه مباشرةً بعد تقييم الحركية باستخدام الحيوانات المنوية من نفس عينة السائل المنوي. يمكن تخزين الشرائح الملونة لإعادة التقييم وأغراض مراقبة الجودة.

يتكون محلول التلوين من Eosin – Y (1٪) Nigrosing (10٪). الشرائح تُصنف ويتم وضع قطرة واحدة من عينة السائل المنوي في شريحة Boerner. قطرتان من Eosin تُضاف وتُخلط جيداً يتبعها إضافة قطرتين منNigrosin. بعد الخلط جيدًا، يتم عمل مسحتين وتجفيف الهواء ويتم وضع ساترة وإغلاقها بإحكام بوسائط تركيب خلوية. لوحظت الشريحة تحت تكبير 100 ×. الايوزين يلون فقط الحيوانات المنوية الميتة، ويحولها إلى اللون الوردي الغامق، بينما الحيوانات المنوية الحية تظهر بيضاء أو بلون وردي باهت (الشكل 3.2). المجال الطبيعي 58٪ وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية. للعينات ذات الحركة <25٪، يجب أن تكون الحيوية ≥25٪.



الشكل 3.2: قياس حيوية الحيوانات المنوية باختبار Nigrosin/Eosin تظهر الحيوانات المنوية القابلة للحياة بيضاء وتظهر الحيوانات المنوية غير القابلة للحياة باللون الوردي.

مورفولوجيا الحيوانات المنوية:

بالنسبة لبعض الرجال والأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة، فإن المشكلة لا تكمن دائمًا في التركيز، الحجم، والحركية للحيوانات المنوية وحدها. قد تلعب مورفولوجيا الحيوانات المنوية دورًا أيضًا في نقص الخصوبة عند الرجال بسبب ارتفاع عدد الأشكال غير الطبيعية مورفولوجياً في القذف. تلوين المسحة المنوية للمريض باستخدام عملية تلوين سريعة، مثل Diff-Quik، تسمح بالتقييم الكمي للأشكال المورفولوجية الطبيعية وغير الطبيعية في القذف. معظم المختبرات تحدد كمية الأشكال باستخدام الدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية أو تصنيف المعايير الصارمة لكروجر Kruger's strict criteria classification.

تصنيف كروجر عرَّف وبصرامة الحيوانات المنوية spermatozoa على أنها طبيعية فقط إذا كانت تقع ضمن معطيات الشكل المحددة. أي حيوانات منوية لا تفي بهذه المعايير تعتبر غير طبيعية. يتم تصنيف الحيوانات المنوية على أنها طبيعية فقط إذا كانت تلبي جميع متطلبات معطيات الحيوانات المنوية التالية: رأس النطفة يجب أن يظهر بشكل بيضاوي أملس مع جسيم طرفي محدد جيداً والذي يغطي40٪- 70٪ من رأس النطفة بطول طبيعي 5- 6 ميكرو متر وعرض 2.5 - 3.5 ميكرو متر. يجب ألا يكون هناك أي شذوذ في العنق والقطعة الوسطى والذيل. الذيل يجب أن يكون أرق من القطعة الوسطى (الذي يجب أن يكون عرضه وطوله أقل من 1 ميكرو متر)، غير ملفوف وتقريباً 45 ميكرو متر. أخيراً، لا يمكن أن يكون هناك أي هيولى إضافية متبقية أكبر من 20 ٪ من مساحة رأس النطفة. المجال المرجعي وفقًا لمعايير منظمة الصحة العالمية الصارمة هي ≥4٪ من الأشكال الطبيعية.

تعتبر معايير منظمة الصحة العالمية أقل صرامة عندما يتعلق الأمر بتصنيف مورفولوجيا الحيوانات المنوية. هنا الحيوانات المنوية الغير طبيعية يتم تصنيفها إلى فئات محددة اعتماداً على تشوهات الرأس والذيل والقطعة الوسطى التي قد تحدث. تشوهات الرأس والشكل غالباً ما يتم تصنيفها على أنها كبيرة، صغيرة، مدببة، أو برأسين. على الرغم من أن الحمل يمكن تحقيقه مع أشكال طبيعية قليلة، فإن غياب الجسيم الطرفي يعتبر مؤشر عالي للفشل أثناء الإخصاب.

اختبار وظائف الحيوانات المنوية:

الفركتوز:

يتم إنتاج الفركتوز في الجهاز التناسلي الذكري بواسطة الحويصلان المنويان ويتم تحريره في السائل المنوي أثناء القذف. الفركتوز هو مصدر الطاقة لحركية الحيوانات المنوية وهو موجود في جميع عينات السائل المنوي عدا الذكور المصابين بغياب الأسهر الخلقي ثنائي الجانب أو انسداد القناة الناقلة للمني ثنائي الجانب. عادة ما يتم إجراء الفركتوز النوعي على العينات فاقدة النطاف وذات حجم السائل المنوي الأقل من 1.5 مل.

Resorcinol هو الكاشف الذي يستخدم لإجراء اختبار الفركتوز في المختبر. يتم استخدام عنصر رقابة إيجابي وسلبي عند اختبار عينة المريض. سيظهر الاختبار الإيجابي لون برتقالي-بني أو برتقالي-أحمر، الاختبار السلبي لن يظهر تغيراً في اللون. لإجراء الاختبار فإن 1 مل من محلول الريسورسينول يضاف إلى أنبوب زجاجي ويضاف 0.1 مل من عينة السائل المنوي. يتم خلط العينة بلطف. اختبار الرقابة السلبي يُحضر بإضافة 1 مل من محلول الريسورسينول في أنبوب اختبار زجاجي دون إضافة عينة السائل المنوي. في اختبار الرقابة الإيجابي، فإن 0.1 مل من السائل المنوي للمريض الذي تم اختباره سابقًا وكانت نتيجته إيجابية تُضاف إلى 1 مل من محلول الريسورسينول في أنبوب الاختبار الزجاجي. الأنابيب الثلاثة توضع في كوب من الماء على طبق ساخن. بمجرد أن يبدأ الماء بالغلي، يتم ملاحظة التغيير في اللون وتوثيقه.

التورم ناقص التناضحية:

يقوم اختبار التورم ناقص التناضحية (HOS) بتقييم سلامة وظيفة غشاء الحيوانات المنوية من خلال تقييم الحفاظ على التوازن بين خلية النطفة ومحيطها. هذا الاختبار هو بديل لاختبار Eosin / Nigrosin ويستخدم عند الحاجة إلى عينات للأغراض العلاجية كما هو الحال في تقنيات الإنجاب المساعدة مثل حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى. نحتاج إلى غشاء وظيفي للحيوانات المنوية لتخصيب بيضة. يمكن إثبات السلامة الوظيفية من خلال السماح للحيوانات المنوية بالتفاعل في وسط ناقص التناضحية. اختبار HOS يفترض أن الخلايا ذات الأغشية السليمة فقط هي التي ستتورم في المحلول ناقص التوتر.

يتم تحضير محلول HOS عن طريق الجمع بين 100 مل من الماء المقطر مع 0.735 جم من دي هيدرات سترات الصوديوم مع 1.351 جم من الفركتوز. في اختبار الحيوانات المنوية في السائل المنوي

المجموع، يجمع التقني بين 0.1 مل من السائل المنوي المخلوط جيدًا مع 1 مل من محلول HOS. قم بخلط المحلول بلطف عن طريق سحب العينة بالماصة داخلاً وخارجاً. حضن محلول اختبار HOS عند 37 درجة مئوية لمدة 30-60 دقيقة. بعد الحضن، قطرة واحدة من خليط السائل المنوي توضع على شريحة زجاجية وتغطى بساترة على القمة. نلاحظ تورم الذيل في الشريحة تحت تكبير 40 × متباين الطور (الشكل 3.3). الحد المرجعي الأدنى لمنظمة الصحة العالمية لسلامة أغشية الحيوانات المنوية 58٪.



الشكل 3.3: اختبار التورم ناقص التناضحية يظهر الحيوانات المنوية مع اختلاف أنواع التورم.

الأجسام المضادة للحيوانات المنوية:

يُعتقد أن الأجسام المضادة للحيوانات المنوية (ASAs) تغلف سطح الحيوانات المنوية وتضعف الحركية وعملية الإخصاب. الحيوانات المنوية ترتص وتلتصق ببعضها البعض من الرأس إلى الرأس، الذيل إلى الذيل، أو من الرأس إلى الذيل. الأجسام المضادة قد توجد في إفرازات البلازما المنوية وإفرازات الجهاز التناسلي.

تنتمي ASAs إلى صنفين من الغلوبولين المناعي: IgG IgAg. تشكل الأجسام المضادة IgG على الحيوانات المنوية تراصاً بين الجسيمات والحيوانات المنوية المتحركة. عند تنفيذ اختبار SpermMar المباشر، فإن10 ميكرو لتر من عينة السائل المنوي النقية توضع على شريحة زجاجية وتخلط مع 10 ميكرو لتر من مُعلق IgG، و10g ميكرو لتر من المصل المضاد لـ IgG يُضاف ويُخلط. المصل المضاد يرتبط بـ IgG على سطح الخرز وعلى سطح الحيوانات المنوية إن كانت موجودة. نضع ساترة في الأعلى، ويتم وضع الشريحة في غرفة رطبة لمدة 3 دقائق. يلاحظ الفني الشريحة تحت تكبير 40 × وتسجيل 100 حيوان منوي متحرك مُقيد أو مُحرر من الخرز. لوحظت النتائج في نسختين وتم الإبلاغ عن النسبة المئوية للحيوانات المنوية المقيدة. بالإضافة الى ذلك، موقع ربط

الخرزة على الحيوانات المنوية المتحركة (رأس النطفة أو الذيل أو القطعة الوسطى أو إجمالي الحيوانات المنوية) يتم تسجيله أيضاً.

الأجسام المضادة IgA لها صلة أكثر أهمية في نقص الخصوبة عند الذكور من IgG. المرضى الذين يعانون من الأجسام المضادة IgA فرصهم منخفضة للحمل الطبيعي. الأجسام المضادة IgA بشكل رئيسي لها خصائص تراص ونادرا ما تظهر دون وجود الأجسام المضادة IgG. هذه الأجسام المضادة تفرزها الغدد الملحقة، الحويصلان المنويان، البروستات والغدد البصلية الإحليلية. نجد هذه الأضداد في الحيوانات المنوية وأحياناً في البلازما المنوية ولكنها غائبة في المصل. عند إجراء اختبار SpermMar المباشرة للأضداد IgA يتم عزل عينة جديدة من السائل المنوي أو الحيوانات المنوية من البلازما المنوية بدورة واحدة من التعليق والطرد المركزي، وإعادة التعليق في الوسط. 10 ميكرو لتر من الحيوانات المنوية المعلقة تخلط مع 10 ميكرو لتر من معلق ضد IgA المضاد للإنسان وتُخلط. يتم وضع ساترة في الأعلى، والشريحة توضع في غرفة رطبة لمدة 3 دقائق. التقني سوف يلاحظ الشريحة المجهزة الرطبة مع ساترة تحت تكبير 40 × وقراءة 100 حيوان منوي متحرك. موقع ربط الخرزة على الحيوانات المنوية (رأس النطفة، الذيل، القطعة الوسطى أو إجمالي الحيوانات المنوية) تم تسجيله أيضًا.

أنواع الاكسجين التفاعلية:

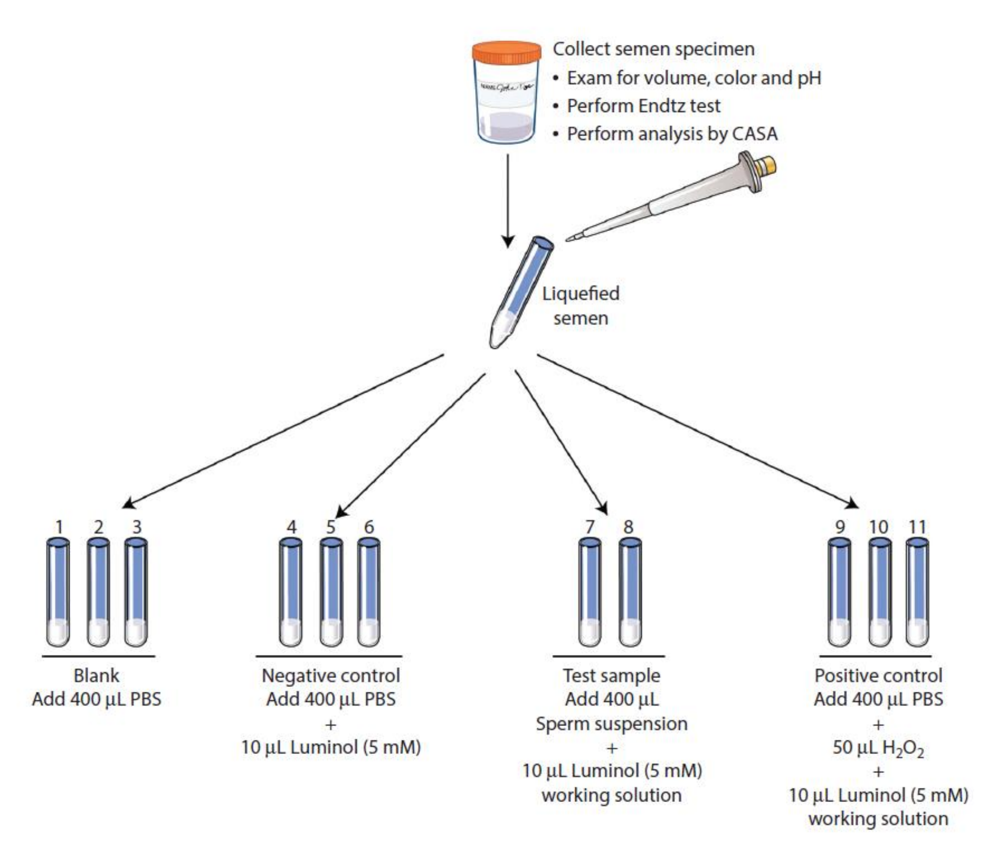
جذور الأكسجين الحرة مثل الأنيون الفائق ($O2^-$)، بيروكسيد الهيدروجين (H2O2)، هيبوكلوريت (OHCl)، وجذر الهيدروكسيل (OH) تسمى ROS. تمتلك الجذور الحرة نصف عمر قصير جداً ويتم إنتاجها بشكل مستمر عن طريق خلايا الدم البيضاء (WBC) بشكل أساسي أو عن طريق الخلايا الحبيبية والحيوانات المنوية غير الطبيعية. الكميات الهائلة من أنواع الأكسجين التفاعلية تضعف جودة الحيوانات المنوية. يمكن قياس مستويات ROS بطريقة اللمعان الكيميائي باستخدام luminol كمسبار. Luminol حساس للغاية ويتفاعل مع مجموعة متنوعة من ROS عند درجة حموضة محايدة. يمكنه قياس ROS خارج الخلية وداخلها. تتحد الجذور الحرة مع Luminol لإنتاج إشارة ضوئية يتم تحويلها إلى إشارة كهربائية (فوتون) بواسطة مقياس اللمعان.

يمكن قياس مستويات الأكسجين التفاعلية في عينة محددة عن طريق فحص اللمعان الكيميائي باستخدام مقياس اللمعان واستخدام luminol

كمسبر. الكواشف المستخدمة للقياس العالمي لـ ROS هي مسبار luminol المدرج (100 مم)، وluminol العامل (5 مم)، ومحلول ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO). الاختبار حساس للضوء ويُجرى تحت ضوء خافت. يتم وصل مقياس اللمعان بجهاز كمبيوتر (الشكل 3.4). يتم استخدام ما مجموعه 11 أنبوب، بما في ذلك 3 أنابيب فارغة تحتوي فقط على محلول ملحي واقي فوسفاتي (PBS)، 3 الضوابط السلبية التي تحتوي على luminol + PBS (محلول عملي)، أنبوبان بهما عينة المريض + لومينول، و3 ضوابط موجبة والتي تحتوي على PBS + بيروكسيد الهيدروجين (50 ميكرو لتر) + لومينول (الشكل 3.5). يتم تحميل الأنابيب في مقياس اللمعان (Autolumat بالإضافة إلى LB 953 TNg Oak Ridgeg Bertholdg) ومخطط للوقت الفعلي لمستويات ROS المُنتجة في كل عينة يظهر على الكمبيوتر يُراقب ويُحلل. عدد الجذور الحرة المنتجة يقاس كوحدات ضوء نسبي / ثانية / 10^6 حيوان منوي.



الشكل 3.4: قياس أنواع الأكسجين التفاعلية بطريقة اللمعان الكيميائي باستخدام مقياس اللمعان.





الشكل 3.5: يظهر طريقة تحضير الأنابيب: الفارغ، الضابط السلبي، عينة الاختبار والضابط الإيجابي.

جهد اختزال الأكسدة:

يتم قياس جهد اختزال الأكسدة أو ORP بواسطة_نظام MiOXSYS للكشف عن الإجهاد التأكسدي؛ هذا تقييم مباشر لتوازن الأكسدة والاختزال بين أنواع الأكسجين التفاعلية ومضادات الأكسدة. تم تصميم هذا النظام الجديد لمراقبة كمية المواد المؤكسدة أو الإجهاد الاختزالي الموجودة في عينات السائل المنوي. يتم حساب ORP باستخدام_معادلة Nernst:

ORP = E ° -RT / nF ln ([Red] / [Ox])

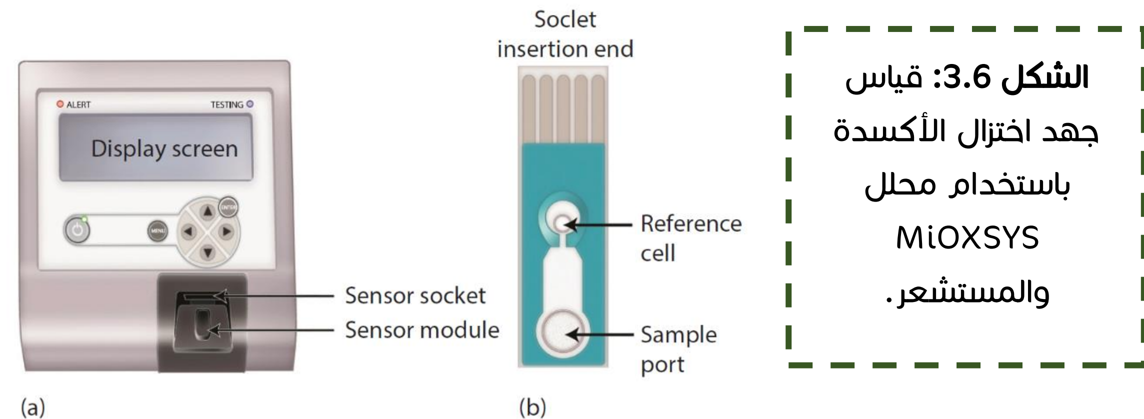
حيث:

E ° = الجهد الاختزالي القياسي ، R = ثابت غاز عالمي ،

T = درجة الحرارة المطلقة ، n = عدد مولات الالكترونات المتبادلة، F = ثابت فارادای، [Red] = تركيز الأنواع المختزلة و [Ox] = تركيز الأنواع المؤكسدة.

نظام MiOXSYS هو اختبار بسيط وسهل حيث يستخدم مستشعراً واحداً لكل عينة مريض. كل اختبار كشف يتكون من ثلاثة أقطاب كهربائية يتم إدخالها في مُحلل MiOXSYS غلفاني (الشكل 3.6 أ وب). عينة السائل المنوي (30 ميكرو لتر) يتم تحميلها على منفذ العينة الخاص بجهاز الاستشعار والمستشعر يدخل بلطف في المحلل. بمجرد انخفاض العينة يتم تحميلها على المنفذ، تنتقل العينة إلى القطب المرجعي وترسل إشارة إلى المحلل لإصدار تيار مؤكسد منخفض الجهد بين الأقطاب الكهربائية. تظهر قيمة ORP على شاشة العرض ويتم التعبير عنها بالميلي فولت. يتم إظهار الطبيعي من خلال تركيز الحيوانات المنوية ويتم التعبير عنه:

بالميلي فولت / 10^6 حيوان منوي / مل من السائل المنوي. قيم أكبر من 1.37 ميلي فولت / 10^6 حيوان منوي / مل من السائل المنوي تعتبر غير طبيعية ودلالة على إجهاد تأكسدي.



الشكل 3.6: قياس جهد اختزال الأكسدة باستخدام محلل MiOXSYS والمستشعر.

إجمالي السعة الكلية المضادة للأكسدة:

توفر مضادات الأكسدة الموجودة في البلازما المنوية مؤشراً جيداً على قدرة مضادات الأكسدة على كنس الإنتاج المفرط لِ ROS وتقليل OS في عينة محددة من السائل المنوي. يمكن إجراء قياس TAC في البلازما المنوية باستخدام كيت فحص مضادات الأكسدة والكواشف.

يعتمد مبدأ الفحص على قدرة جميع مضادات الأكسدة في البلازما المنوية على تثبيط أكسدة ABTS (2،20-Azino- di- [3-ethylbenzthiazoline sulphonate]) إلى $^+$ABTS والذي يؤدي إلى تغيير الامتصاصية عند 750 نانومتر إلى درجة تتناسب مع تركيز مضادات الأكسدة في العينة. تمت مقارنة قدرة مضادات الأكسدة الموجودة في العينة لمنع أكسدة ABTS مع 6- هيدروكسي-2،5،7،8- رباعي ميثيل كرومان -2-حمض الكربوكسيل (Trolox)، وهو نظير توكوفيرول قابل للذوبان في الماء. عشرة ميكرو لتر من ميتميوغلوبين و150ميكرو لتر من الكروموجين تُضاف إلى جميع الحفر القياسية والعينة. يبدأ التفاعل بإضافة 40 ميكرو لتر من بيروكسيد الهيدروجين بأسرع ما يمكن. يتم حضن الصفيحة لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة على رجّاج أفقي ومراقبة الامتصاص عند 750 نانومتر باستخدام قارئ صفيحة مجهري. النتائج يُبلغ عنها كميكرو مولات من نظير Trolox. قيم أقل من 1900 ميكرو مول من TAC تعتبر غير طبيعية وكثيراً ما يتم الإبلاغ عنها في الرجال الذين يعانون من نقص الخصوبة والإجهاد التأكسدي.

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling:

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) هو فحص مفيد لأنه اختبار مباشر يمكنه قياس تفتيت الحمض النووي DNA المعيارية "الحقيقية" الفردية والمزدوجة المجدولة من خلال الدمج المباشر للنكليوتيدات المعدلة في الموقع المتضرر. يستخدم اختبار TUNEL بوليميراز DNA مستقل عن القالب يسمى Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) والذي يضيف بشكل غير تفضيلي deoxyribonucleotides إلى ′3 hydroxyl (OH) للحمض النووي المفرد والمزدوج المجدول. ديوكسيوريدين ثلاثي الفوسفات (dUTP) هي الركيزة التي تُضاف عبر إنزيم TdT إلى النهاية الحرة ′ 3 _مكان تكسر OH _ للحمض النووي DNA. يتناسب التألق طرديًا مع

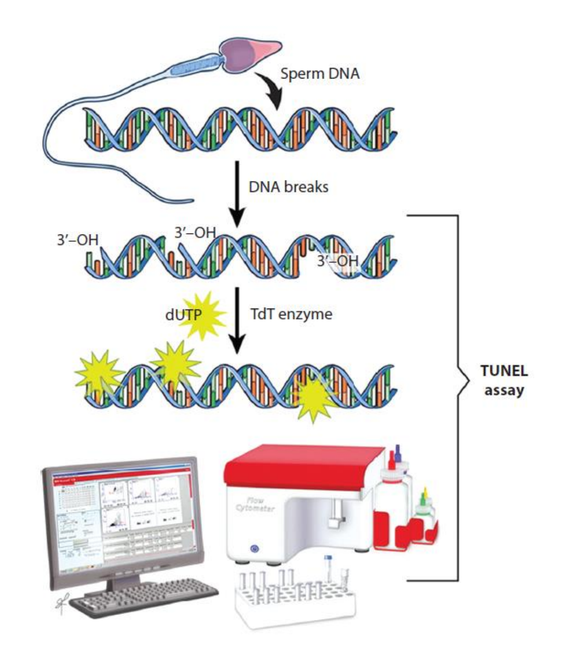
عدد أماكن انفصال الجدائل. يتم استخدام اثنين من أجهزة الكشف عن الليزر: FL1 (488) مع معيار تمرير النطاق 533/30 (BP) الذي يكشف الفلورة الخضراء إيزوثيوسينات (**FITC**) و

FL2 مع معيار 585 / BP40 الذي يكشف الأحمر أو يوديد البروبيديوم (**PI**) فلوروكروم.

تم اختبار عينات السائل المنوي لتفتيت الحمض النووي للحيوانات المنوية باستخدام كيت Apo-Direct مع مقياس التدفق الخلوي Accuri C6. يتم اختبار كل عينة مع عناصر ضبط سلبية وإيجابية. يتم التعبير عن النتائج كنسبة مئوية من الحيوانات المنوية مع تفتيت الحمض النووي (٪ تفتيت الحمض النووي) باستخدام برنامج قياس التدفق الخلوي.

يتم تسجيل ما لا يقل عن 10000 حدث. لإجراء هذا الاختبار 2.5×10^6 حيواناً منوياً تُثبت في محلول بارافورمالدهيد 3.7٪. يمكن استبداله بالثلج البارد 70 ٪ الإيثانول. بعد إزالة الإيثانول والغسيل باستخدام "الغسل الواقي"، يتم حضن العينات باستخدام 50 ميكرو لتر من محلول التلوين لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة الغرفة. يتم تحضير عينة إيجابية من خلال حضن الحيوانات المنوية مع 2٪ من بيروكسيد الهيدروجين لمدة ساعة عند 50 درجة مئوية.

تم حذف TdT من عنصر الضبط السلبي. في نهاية فترة الحضن، تتم إزالة البقع الزائدة عن طريق الغسيل ب "الغسول الواقي "مرتين. يتم استبدال محلول الغسول بالبروبيديوم يوديد والأنابيب جاهزة لقياس **SDF**. يتم اختبار العينات في منضدة أعلى مقياس التدفق الخلوي (الشكل 3.7) ويتم الحصول على البيانات في "وضع التجميع". تم اعتماد استراتيجية المحاذاة باستخدام "استراتيجية المحاذاة الافتراضية" وفقًا لتعليمات الشركة المصنعة. يتم التعبير عن SDF النهائي كنسبة مئوية من تفتيت الحمض النووي. وقد ثبت مؤخرًا أن قيمة القطع البالغة 16.7٪ لها خصوصية بنسبة 91.6٪ وقيمة تنبؤية إيجابية تبلغ 91.4٪.



الشكل 3.7: قياس تفتيت الحمض النووي للحيوانات المنوية باستخدام منضدة أعلى مقياس التدفق الخلوي. TUNEL.

الخاتمة:

إجراء تحليل السائل المنوي الروتيني هو الخطوة الأولى في التقييم المخبري لتحليل السائل المنوي. وهي تتألف من اختبارات عيانية ومجهرية أجريت باستخدام التوصيات التي وضعتها منظمة الصحة العالمية.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن تضمين اختبارات الحيوانات المنوية المتقدمة التي تتكون من **ROS,TAC, SDF and ORP**. يمكن أن توفر هذه الاختبارات معلومات إضافية عن جودة السائل المنوي للطبيب في إدارة نقص الخصوبة عند الذكور.

4

التصوير بالموجات فوق الصوتية للرجال العقيمين

Amr Abdel Raheem, Giulio Garaffa, and Hatem El-Azizi

مقدمة:

يقدر أن العقم يصيب ما يصل إلى 15٪ من الأزواج، بعامل مسبب ذكري في 50٪ من الحالات إما كعامل وحيد أو عامل مساهم. وبالتالي، يمكن القول تقديرياً أن العقم يصيب ما يصل إلى 7٪ من الرجال.

يتم التقصي عن العقم لدى الذكور عن طريق اختبار تحليل السائل المنوي.

يجب إحالة الرجال ذوي العامل الذكوري المسبب المؤكّد إلى أخصائي أمراض ذكورة.

يتضمن تقييم الذكر العقيم أخذ القصة وفحص الأعضاء التناسلية.

بناءً على نتائج تحليل السائل المنوي، قد يحتاج بعض الرجال إلى تنميط هرموني وجيني.

بالإضافة إلى الفحوصات المخبرية، قد تكون طرق التصوير مفيدة في تحديد السبب الرئيسي والمساعدة في العلاج.

هذا الفصل يسلط الضوء على دور التصوير بالموجات فوق الصوتية في الذكر المصاب بالعقم.

طرق التصوير المستخدمة في العقم عند الذكور:

التصوير بالموجات فوق الصوتية للصفن والدوبلر الملون:

➜ الاستطباب:

على الرغم من أن معظم أمراض كيس الصفن واضحة سريرياً، إلا أنه من وجهة

نظرنا يجب إجراء تصوير الصفن بالموجات فوق الصوتية في جميع حالات العقم الذكوري لأنه متاح بسهولة، وسهل، غير غازي، لا يحتاج جهد كبير، وسيظهر آفات داخل خصيويّة غير واضحة سريرياً مثل الأورام الصغيرة داخل الخصية.

➔ الآلية:

يستلقي المريض في وضع الاستلقاء ممسكاً بالقضيب باتجاه البطن مع إغلاق كلا الساقين. يتم استخدام بروب خطي عالي التواتر (7-15 ميغاهرتز) في وضعي التخطيط بالسلّم الرمادي والدوبلر الملون لتقييم محتويات كيس الصفن في المستويين الطولي والعرضي.

تظهر الخصيتان بشكل بيضاوي بطول: 3-5 سم؛ العرض: 2-4 سم؛ والقطر: 3 سم.

يتم حساب حجم الخصية بالمعادلة الطول × العرض × الارتفاع × 0.52.

➔ الموجودات الطبيعية:

الخصية لها عادة صدوية متجانسة في الوسط، مع شرائط صدوية رقيقة تمثل الحواجز الليفية التي تقسم الخصية إلى فصيصات. يقع البربخ خلف الحافة الخلفية للخصية ويتكون من الرأس والجسم والذيل وصدويته مشابها لصدوية الخصية.

يظهر الأسهر كحبل كثيف مستقيم مع لمعة ناقصة الصدى في الجانب الخلفي الأنسي من الحبل المنوي. يمكن رؤية الزائدة الخصوية والزائدة البربخية في بعض المرضى وتظهران كبنيتين بيضاويتين صغيرتين بصدوية مماثلة لصدوية الخصية. يحيط بالخصية شريط صدوي رفيع يدعى الغلالة البيضاء. عادةً هناك كمية صغيرة من السوائل الفيزيولوجية عديمة الصدى بين الغلالة البيضاء والغلالة المهبلية المحيطة. يظهر منصف الخصية، والذي يحتوي على الأوعية والأعصاب الخصوية، على شكل شريط صدوي رفيع على الحافة الأنسية الخلفية للخصية. يمكن رؤية الشبكة الخصوية في بعض المرضى وتظهر كمنطقة ناقصة الصدى خلف المنصف الخصوي. يمكن رؤية الحبل المنوي الذي يحتوي على الأسهر والأوعية الخصوية فوق الخصية وداخل القناة الأربية.

أهمية التصوير بالموجات فوق الصوتية للصفن لدى الذكور المصابين بالعقم :

الموجات فوق الصوتية للصفن ستُظهر بوضوح محتويات كيس الصفن وتوضح الجوانب التالية:

حجم الخصية: حجم الخصية بين 12-15 مل يعتبر طبيعياً. على الرغم من أن حجم الخصية المنخفض يرتبط بشكل أساسي بأسباب وظيفية أو لا انسدادية للعقم، إلا أن الرجال الذين يعانون من العقم اللانسدادي من الممكن أن يكون حجم الخصيتين لديهم طبيعياً، وتوجد اختلافات عرقية في حجم الخصية. وقد أوضحت العديد من الدراسات أن انخفاض حجم الخصية يرتبط بضعف معايير السائل المنوي وارتفاع مستويات الهرمون المنبه للجريب (FSH).

صدوية الخصية: تشير المناطق شديدة الصدى إلى التليف والتغيرات التالية للالتهاب. مظهر الخصية بالموجات فوق الصوتية للخصية بعد التهاب الخصية يكون صدوياً غير متجانس مع مناطق شديدة الصدى وناقصة الصدى، توعية طبيعية أو منخفضة، ومناطق تكلس محتملة.

يتظاهر سرطان الخصية بآفات ناقصة الصدى مع زيادة توعية محتملة. تشمل الأسباب الأخرى للآفات ناقصة الصدى الخراجات، أو الأورام الدموية، أو فرط تنسج خلايا لايديغ، أو الكيسات داخل الخصية، والتي يمكن أن تكون كيسات بسيطة أو كيسات بشرانية. قد تكون الأخيرة مشابهة للورم المسخي لكنه لا وعائي.

تبلغ نسبة الإصابة بسرطان الخصية 0.5٪ -1٪ عند الرجال المصابين بالعقم مقارنة ب 0.001٪ - 0.01٪ في عموم الذكور. علاوة على ذلك، فإن المرضى الذين لديهم من ورم في الخصية قد يكون لديهم ضعف في معايير السائل المنوي. ذلك يحدث بشكل أساسي نتيجة للضغط واستبدال اللحمة الطبيعية بالورم ولأن كلا الحالتين قد تكون جزءاً من متلازمة خلل تكوين الخصية (TDS). تم افتراض TDS بواسطة Skakkebæk et al. من خلال الارتباط بين العقم، وسرطان الخصية، والخصية غير النازلة (الخصية المعلقة - الهاجرة - النطاطة). يقترح العلماء أن TDS ينشأ من التفاعل بين العوامل الجينية والبيئية، مما يؤدي لاضطراب مبكر في وظائف خلايا سيرتولي ولايديغ. يهيئ اضطراب وظائف خلايا سيرتولي إلى الإصابة بالعقم، والسرطان في الموضع (CIS)، وسرطان الخصية، بينما يؤدي اضطراب وظيفة خلايا لايديغ إلى قصور الغدد التناسلية، مما يهيئ لحدوث الخصى المعلقة والإحليل التحتي. في أشد أشكاله، كما هو الحال في الرجال الذين لديهم من النمط النووي X0/46XY45، يتظاهر TDS بالمكونات الثلاثة بالإضافة إلى الإحليل التحتي؛ ومع ذلك، فإن TDS لها إمراضية متغايرة، مما يعني وجود أنماط ومجموعات مختلفة اعتماداً على حجم الاضطراب، مع وجود أشكال

خفيفة تتظاهر فقط بانخفاض طفيف في معايير السائل المنوي قد يتم إغفالها لأن هؤلاء الرجال قد يكونون قادرين على الإنجاب. تشمل علامات خزعة الخصية المصابة ب TDS نبيبات غير متمايزة مع خلايا سيرتولي غير ناضجة، تحص مكروي، نبيبات تحوي خلايا سيرتولي فقط، وسرطان في الموضع.

تمثل أورام الخلايا الإنتاشية (الشكلان 4.1 و4.2) غالبية تنشؤات الخصية (95٪) وتنقسم إلى أورم منوية وأورام لا منوية (NSGCTs). تظهر الأورام المنوية على أنها آفات متجانسة ناقصة الصدى مع وجود توعية ولها إنذار جيد بسبب حساسيتها العالية للعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي. إن NSGCTS لديها إنذار أسوأ، وهي آفات كبسية غير منتظمة وغير متجانسة مع مناطق صدوية داخلية تمثل مناطق نزفية أو محتشية. قد تظهر أيضاً مناطق تكلس، وفي بعض الحالات، قد تشبه التهاب الخصية الحاد مع زيادة كبيرة في تدفق الدم للخصية. أورام الخلايا اللامنوية، مثل أورام خلية سيرتولي ولايديغ، حميدة في الغالب وتظهر كآفة صغيرة ناقصة الصدى واضحة المعالم.

يتم تعريف التحصي المجهري في الخصية (TML) (الشكل 4.3) من خلال وجود بؤر متعددة زائدة الصدى داخل الخصية من 1 إلى 3 مم بدون ظل صوتي.

عادة ما يكون TML نتيجة عرضية حميدة يمكن رؤيتها في 2.4٪ من مرضى العقم. تم اكتشاف TML في عدد من الحالات الحميدة، مثل العقم، والرضوض، وانفتال الخصية، والتهاب الخصية وفي 1.5٪ -5.6٪ من العامة.

ومع ذلك، يمكن أيضًا العثور على TML في السرطان في الموضع وتنشؤات الخصية. في إحدى الدراسات، تم العثور على TML في 39٪ من الخزعات الخصوية مع وجود سرطان موضعي مقابل 2٪ من الخزعات بدون وجوده. تم دعم هذه النتيجة من قبل دراسات أخرى حيث وجد de Gouveia وآخرون أنه في حالة وجود TML ثنائي الجانب، فإن خطر الإصابة بالسرطان في الموضع في الرجال العقيمين يصل إلى 20٪ مقابل 0.5٪ في الرجال المصابين بالعقم الذين ليس لديهم TML. أبلغ Ikinger وآخرون عن وجود TML فيما يصل إلى 74٪ من الرجال المصابين بأورام الخلايا الإنتاشية في الخصية. راجع فان كاستيرن وآخرون الدراسات المختلفة التي نظرت في ارتباط TML بأورام الخلايا الإنتاشية داخل النبيبات (ITGCN) وقدروا أن خطر الإصابة بأورام الخلايا الإنتاشية قد زاد لدى الرجال المصابين بـ TML (13 إلى 21.6 ضعفًا) مقارنة بالرجال بدون TML. تم دعم هذه النتيجة في التحليل التلوي الأخير بواسطة Wang وآخرون.

على الرغم من ارتباط TML بـ CIS والأورام الخصية، فإن TML ليست حالة ما قبل سرطانية وهي نتيجة لتراكم الحبيبات المتكلسة داخل لمعة الأنابيب المنوية بسبب ازدياد الانقلاب الخلوي وفشل خلايا سيرتولي في بلعمة الخلايا المنحلة والحطام. لذلك، قد تكون TML جزءاً من طيف TDS، حيث العقم في أحد طرفي الطيف وITGCN في الطرف الآخر. علاوة على ذلك، فإن كثافة التحصي المجهري ليست مؤشراً على خطر الإصابة بالسرطان. الإجماع هو أن الرجال الذين لديهم TML وعوامل الخطر المرتبطة بالخباثة مثل العقم، وقصة خصية هاجرة، والضمور، وTML ثنائي الجانب، أو قصة ورم خصوي مقابل، يجب تقييمهم بإجراء خزعة خصية ثنائية الجانب من أجل الكشف المبكر عن السرطان الموضعي، أو الموجات فوق الصوتية للمراقبة. بالنسبة للرجال الذين لديهم TML في غياب عوامل الخطر هذه، فإن الفحص الذاتي المنتظم كافٍ

التوعية الدموية في الخصية (الشكلان 4.4 و4.5):

تغيب التوعية الدموية داخل الخصية في حالات انفتال الخصية واحتشاءها. زيادة التوعية المقترنة بتورم الخصية والبربخ وتسمك جلد كيس الصفن تشير إلى التهاب الخصية البربخ الحاد.

زيادة التوعية في منطقة ناقصة الصدى توحي بسرطان.

البربخ والأسهر: تظهر الكيسات البربخية كآفات عديمة الصدى لا وعائية داخل رأس البربخ وتعتبر موجودات طبيعية يمكن أن توجد فيما يصل إلى 25٪ من الرجال. ومع ذلك، في بعض الحالات، قد تنمو بشكل أكبر من الخصية وتسبب ألماً في كيس الصفن. انتفاخ رأس وجسم البربخ مع وجود توسع أنبوبي، أو استدقاق مفاجئ، أو وجود تندب أو عقيدات في الذيل يدل على انسداد البربخ. يشير رأس البربخ > 12 مم والذيل > 6 مم إلى وجود انسداد. يشير الأسهر والبربخ الداني المتوسّع ناقص الصدى إلى انسداد أبعد كما هو الحال فيما بعد الاستئصال وانسداد القناة الدافقة (EDO). يمكن تأكيد غياب الأسهر والجسم البربخي والذيل في لا تنسج الأسهر عن طريق الموجات فوق الصوتية.

دوالي الخصية (الأشكال 4.6-4.8):
دوالي الخصية هي توسع شاذ لأوردة الضفيرة الكرمية. تحدث في 15٪ من عموم الذكور ولكنها أكثر شيوعاً عند الرجال المصابين بالعقم، حيث تصيب ما يصل إلى 40٪.

تحدث دوالي الخصية بشكل أساسي على اليسار (90٪)، ومن المحتمل أن تكون ثانوية للزاوية الحادة التي يصب فيها الوريد المنوي الأيسر في الوريد

الكلوي الأيسر مقارنةً بالزاوية المائلة التي يصب فيها الوريد المنوي الأيمن في الوريد الأجوف السفلي.

تضعف دوالي الخصية من الخصوبة من خلال العديد من الآليات المقترحة بما في ذلك نقص الأكسجة، وارتفاع الحرارة، وزيادة الإجهاد التأكسدي وتحطيم الحمض النووي.

سريرياً، تتظاهر دوالي الخصية بأوردة متعرجة مرئية (الدرجة الثالثة)، أو أوردة متوسعة مجسوسة (الدرجة الثانية)، أو نبضة متواسعة في مناورة فالسالفا (الصف الأول).

يتم تشخيص دوالي الخصية سريرياً ويمكن تأكيدها عن طريق الموجات فوق الصوتية، خاصة في الحالات التي يكون فيها الفحص صعباً، مثل الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة.

يقدم التصوير بالموجات فوق الصوتية للصفن والدوبلر الملون تشخيصاً دقيقاً مع حساسية 97٪ ونوعية 94٪.

تظهر دوالي الخصية في الوضع B على شكل هياكل أنبوبية متعرجة متوسعة ناقصة الصدى بقطر أكبر من 2-3 مم فوق وخلف الخصية مع ارتداد إيجابي أو متزايد في مناورة فالسالفا يشاهد في وضع دوبلر الملون.

يمكن الحصول على مزيد من الدرجات وفقًا لدرجة الارتداد؛ ارتداد مع فالسالفا، ارتداد تلقائي متقطع، ارتداد تلقائي مستمر.

تمت مناقشة الدور الذي يلعبه إصلاح دوالي الخصية في عقم الذكور سابقاً. تحليل تلوي بواسطة Bazeem وآخرون أظهر أن إصلاح دوالي الخصية يحسن معايير السائل المنوي، الإجهاد التأكسدي، وتحطيم الحمض النووي.

بالإضافة إلى Kroese وآخرون أجروا مراجعة كوكرين، وأظهرت نتائجهم أن إصلاح دوالي الخصية السريرية لدى الرجال المصابين بالعقم يحسن الحمل التلقائي. أظهر تحليل تلوي حديث أن إصلاح دوالي الخصية السريرية لدى الرجال الذين لديهم من فقد النطاف اللانسدادي سيؤدي إلى ظهور الحيوانات المنوية المتحركة في القذف بنسبة تصل إلى 44٪ وفي هؤلاء الرجال الذين لا يزالون يعانون من فقد النطاف. هناك أيضًا زيادة بمقدار 2.6 ضعفًا في نجاح سحب الحيوانات المنوية جراحياً. أدى إصلاح دوالي الخصية أيضاً إلى تحسين معدلات الحمل ومعدلات المواليد الأحياء في عمليات الإلقاح الصناعي (IVF) وحقن الحيوانات المنوية داخل السيتوبلازما (ICSI).

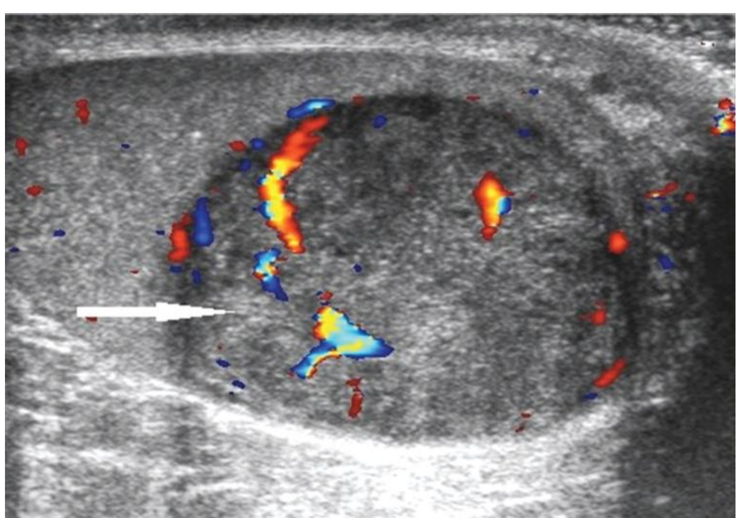
دوالي الخصية تحت السريرية ليست واضحة للعين ولا يتم تشخيصها إلا عن طريق الموجات فوق الصوتية والدوبلر الملون. لا يوجد حالياً أي دليل يدعم أن

هناك أي فائدة في تقديم أي علاج للرجال المصابين بدوالي الخصية تحت السريرية.

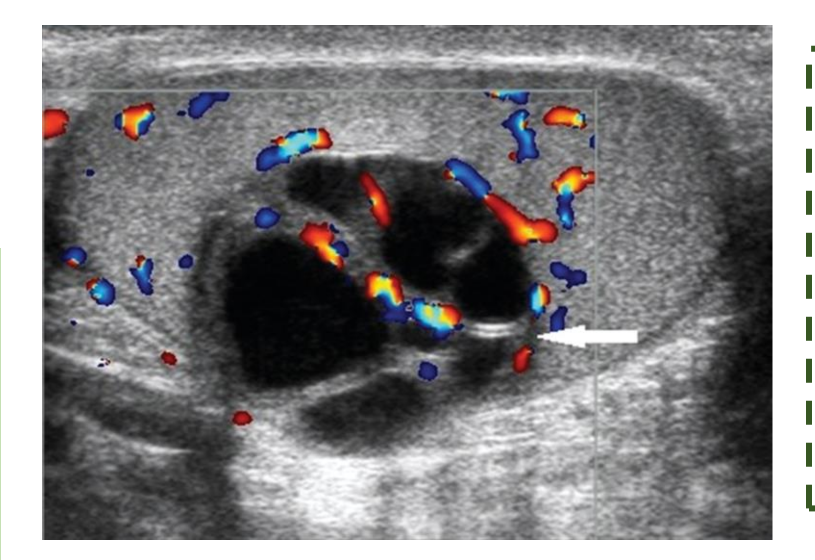
تشمل الموجودات الأخرى القيلة المائية (الشكل 4.9)، والتي تظهر كمنطقة عديمة الصدى حول الخصية. يجب تمييزها عن كيسة البربخ الكبيرة التي لها مظهر مشابه ولكنها تقع فوق الخصية (الشكلان 4.10 و4.11).

تعتبر القيلة المائية لدى البالغين ثانوية إما لزيادة إنتاج سائل الغلالة المهبلية، الذي يحيط بالخصية، أو ضعف في التصريف. ومع ذلك، قد تكون أيضاً ثانوية للرض أو الالتهاب أو الورم.

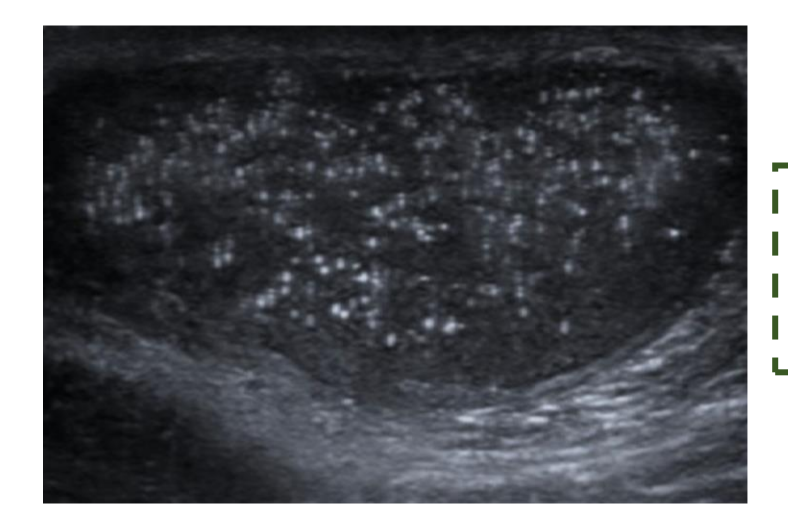
المناطق المعزولة من التكلس داخل الخصية غير نوعية وقد تكون نتيجة لرض أو ضمور أو التهاب أو احتشاء أو علاج كيميائي أو علاج إشعاعي.



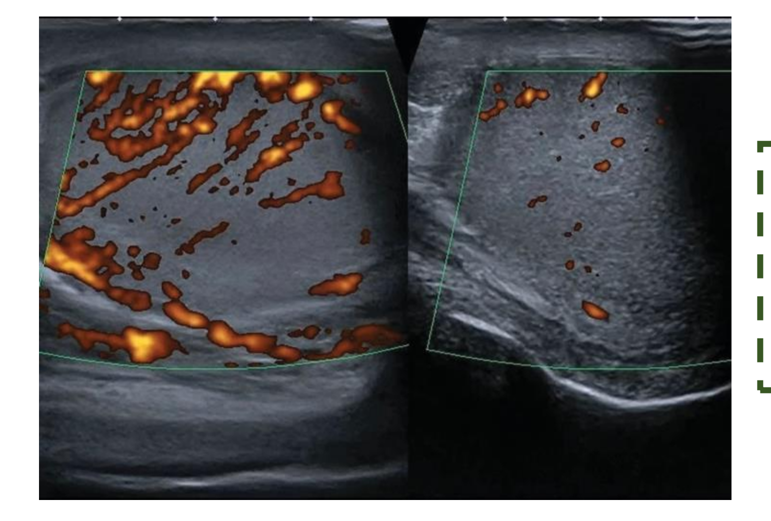
الشكل 4.1: الورم المنوي. صورة بالموجات فوق الصوتية تظهر الورم المنوي (السهم الأبيض). الآفة واضحة المعالم ومتجانسة وناقصة الصدوية مقارنة بأنسجة الخصية المحيطة المنضغطة. تظهر الآفة أيضاً زيادة في التوعية مقارنة بالأنسجة الطبيعية المحيطة، والتي يضغط عليها الورم.



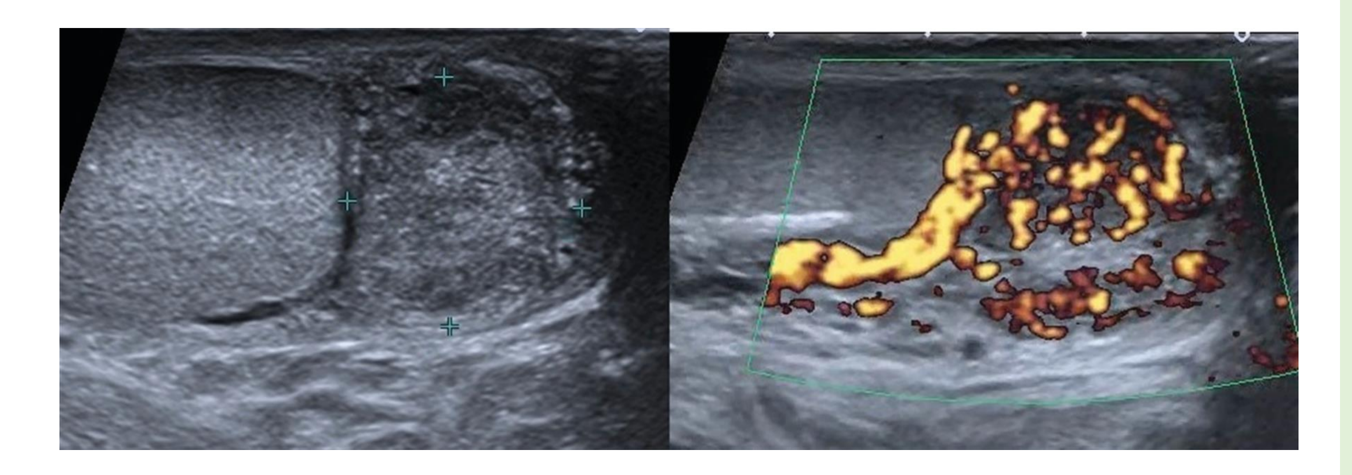
الشكل 4.2: ورم الخلايا الإنتاشية اللامنوي. ورم الخلايا الإنتاشية اللامنوي(السهم الأبيض). الآفة كيسية، ناقصة الصدوية مع مناطق مولدة للصدى وزيادة التوعية. أظهر التشريح المرضي النسيجي أن الآفة عبارة عن تيراتوما.



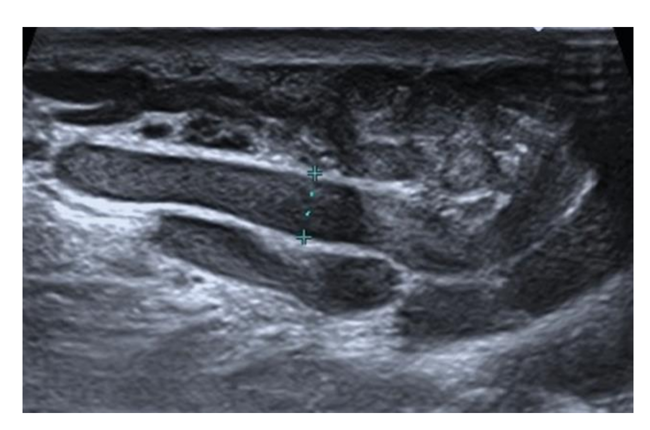
الشكل 4.3: تحص مكروي في الخصية. بؤر متعددة عالية الصدوية 1-2 مم بدون تظليل صوتي.

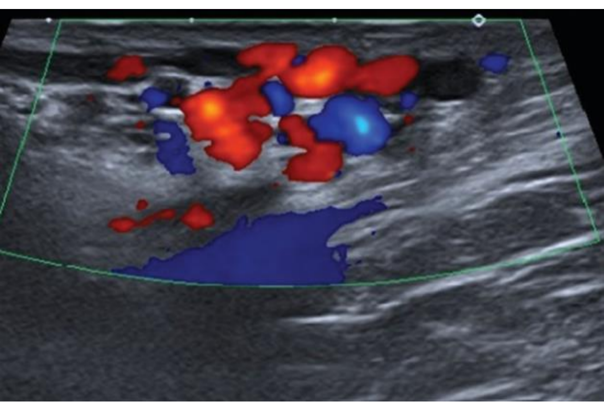


الشكل 4.4: التهاب الخصية الحاد. تظهر الخصية اليمنى زيادة في التوعية وصدوية غير متجانسة مقارنة بالجهة اليسرى.

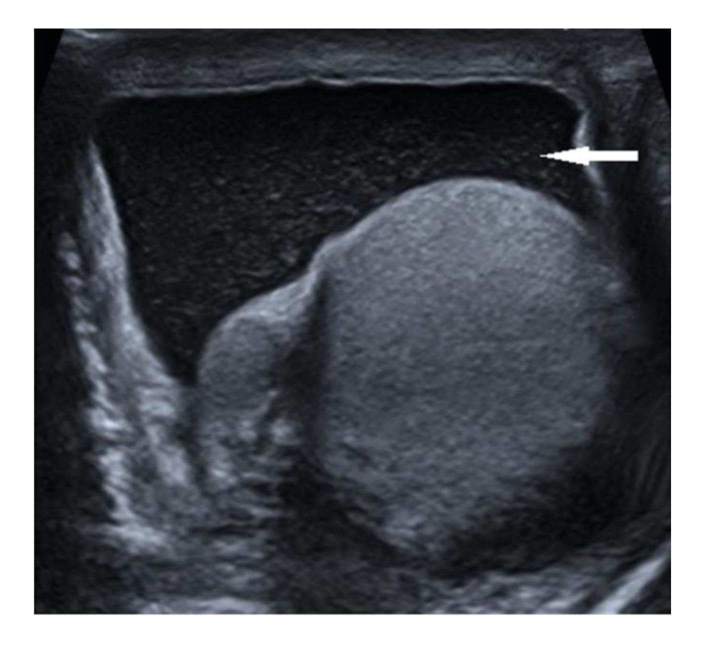


الشكل 4.5: التهاب البربخ الحاد. يتورم ذيل البربخ بشكل كبير مع زيادة التوعية.

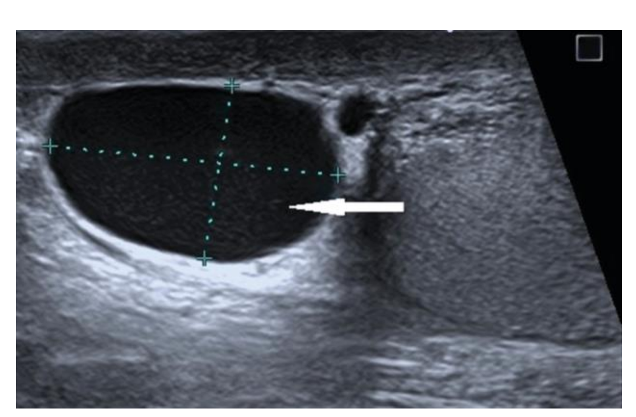


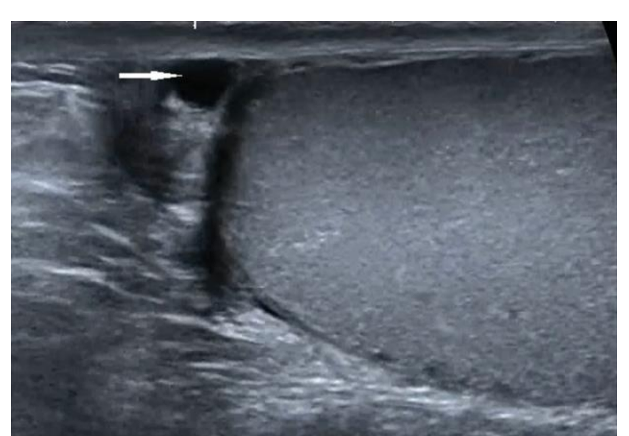


الشكل 4.8 - 4.6: دوالي الخصية. الموجات فوق الصوتية في الوضع B للحبل المنوي (المقطع العرضي) تظهر تراكيب دائرية متوسعة متعددة ناقصة الصدوية وهي الأوردة المتوسعة. يوضح الشكل 4.7 نفس الأوردة في المقطع الطولي وتظهر كأوعية متعرجة متعرجة ناقصة الصدى. يوضح الشكل 4.8 ارتداد إيجابي للدم أثناء مناورة فالسالفا.



الشكل 4.9: القيلة المائية. تظهر القيلة المائية البسيطة (السهم الأبيض) كمجموعة سوائل ناقصة الصدوية متجانسة سوداء نافثة تحيط بالخصية.





الشكل 4.11-4.10: كيسة بربخية. تظهر الكيسة البربخية على شكل آفة ناقصة الصدوية محددة جيدًا (أسهم بيضاء) مرتبطة برأس البربخ وتقع فوق الخصية، وفي بعض الحالات يمكن أن تصل إلى حجم كبير (الشكل 4.11) وقد يتم تشخيصها بشكل خاطئ سريرياً على أنها قيلة مائية ولكن يتم تحديد التشخيص الدقيق بواسطة الموجات فوق الصوتية.

الأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS):

← الاستطباب:

ستظهر TRUS بدقة السبيل التناسلي القاصي؛ البروستات وعنق المثانة والحويصلات المنوية وأمبولات الأسهر والقنوات الدافقة، والتي يمكن أن تساعد في تشخيص EDO والتهاب البروستات والحويصل المنوي المزمن ولا تنسج الأسهر والقذف الراجع. وهو إجراء غير غازي نسبياً عند مقارنته بتصوير الأسهر. يستطب TRUS في المرضى الذين لديهم انخفاض حجم السائل المنوي المتكرر. يشير انخفاض حجم السائل المنوي إلى <1.5-1 مل إلى اضطراب في السبيل التناسلي القاصي بسبب نقص إفرازات الحويصل المنوي، والتي تساهم بنسبة تصل إلى 80٪ من حجم السائل المنوي. المرضى الذين يعانون من أعراض قذفية مثل تدمي المني وآلام قذفية قد يكون لديهم أيضاً اضطراب في السبيل التناسلي القاصي مثل الكيسات الخلقية أو الحصيات القذفية. المرضى الذين لديهم حجم سائل منوي طبيعي مع وجود عقم غير مفسر قد يكون لديهم EDO جزئياً أو أحادي الجانب.

الآلية:

يتم إجراء TRUS باستخدام مسبار ثنائي السطح عالي الدقة من 5 إلى 9 ميغاهرتز. يتم إجراء الفحص بمثانة نصف ممتلئة في وضع الاستلقاء الجانبي الأيسر مع ثني الوركين. يمكن فحص البروستات والقنوات الدافقة والحويصلات المنوية والأسهر في المستويين المحوري والسهمي.

الموجودات الطبيعية:

البروستات الطبيعية متناظرة وإهليلجية مع محفظة رقيقة مولدة للصدى. يبلغ قياسها 4 سم (القطر العرضي) × 3 سم (القطر الأمامي الخلفي) × 4 سم (المحور الرأسي الذيلي) بحجم 20-25 مل. الحويصلات المنوية (SVs) هي بنى كيسية متطاولة مترابطة، متجانسة ناقصة الصدى، مستلقية خلف المثانة وفوق البروستات (شكل ربطة عنق). يبلغ طولها 1.9-4.1 سم وعرضها 0.4-1.4 سم.

تظهر القنوات الدافقة (EDs) في المستوى السهمي على شكل صف ضيق اللمعة (0.6-2 مم)، هياكل أنبوبية تعبر البروستات من الحويصلات المنوية إلى الأكيمة المنوية على الجانبين الأيمن والأيسر للخط المتوسط، على التوالي.

تظهر أمبولات الأسهر على شكل هياكل أنبوبية بيضاوية ملتوية إلى الأنسي من الحويصلات المنوية وفوق البروستات وتكون صدويتها مشابهة لصدوية الحويصلات المنوية (الشكل 4.12).

القيمة التشخيصية ل TRUS في للذكور المصابين بالعقم:

في EDO: إما كامل أو جزئي، يؤثر على 5 ٪ من الرجال المصابين بالعقم.

يحدث الانسداد الكامل بنسبة تصل إلى 1٪ ويحدث الانسداد غير الكامل فيما يصل إلى 4.4٪ من الذكور المصابين بالعقم. إن EDO هو سبب للعقم الذكري قابل للتصحيح، ويتم علاجه بقطع القنوات الدافقة بطريق الإحليل (TURED).

يمكن أن يكون EDO كاملاً: انسداد مادي ثنائي الجانب كامل للقنوات الدافقة؛ جزئي/غير كامل: انسداد مادي كامل أحادي الجانب لقناة دافقة واحدة أو انسداد مادي ثنائي الجانب غير كامل للقنوات الدافقة؛ أو وظيفي: حيث لا يوجد انسداد مادي، ولكن هناك خلل عصبي في الحويصلات المنوية مما يؤدي إلى تقبض غير طبيعي.

يمكن أن يكون EDO خلقياً أو مكتسباً. تشمل الأسباب الخلقية رتق القناة الدافقة أو عدم تكونها، وكيسات البروستات الخلقية، وقناة مولر، وقناة وولف، وكيسات الحويصلات المنوية. تشمل الأسباب المكتسبة الكيسات المكتسبة، وحصيات القناة الدافقة، التهاب البروستات والحويصل المنوي المزمن، والرض علاجي المنشأ أثناء استخدام أجهزة الإحليل أو جراحة العجان.

قد يتظاهر EDO بالعقم، وانخفاض قوة وحجم القذف، والقذف المؤلم، وتدمي المني، وآلام العجان أو الخصية، أو يمكن أن يكون لا عرضياً. المرضى الذين يعانون من EDO الكامل سوف تظهر لديهم ملامح السائل المنوي المرضي؛ انخفاض حجم السائل المنوي، انخفاض pH، ونقص النطاف، والفركتوز السلبي، ويتميّع السائل المنوي عند القذف؛ التشخيص التفريقي الوحيد الآخر لهذا المظهر للسائل المنوي هو الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر (CBAVD). ومع ذلك، فإن تشخيص EDO الجزئي أو غير الكامل أكثر تعقيداً ويتطلب درجة عالية من البحث السريري. لا يوجد سائل منوي مرضي التحليل كما هو الحال في EDO الكامل. المرضى الذين يعانون من EDO الجزئي قد يكون لديهم حجم سائل منوي طبيعي أو منخفض، أو عدد نطاف طبيعي أو منخفض، أو حركية شاذة للنطاف.

تشمل علامات EDO التي تظهر على TRUS (الأشكال 4.13-4.16)؛ الكيسات البروستاتية الخلقية والمكتسبة عديمة الصدى، ومحددة جيداً، ويمكن أن تكون إما على الخط الناصف، أو مجاور للناصف، أو وحشية، وذلك اعتماداً على منشئها؛ وتوسع الحويصلات المنوية (> 15 مم عرضياً)، توسع القناة الدافقة (> 2 مم)، مناطق عالية الصدى توحي بوجود تكلسات على طول القنوات الدافقة، وحصيات عالية الصدى في القنوات الدافقة، وتوسع الأمبولات الأسهرية (> 6 مم).

عدم تنسج الأسهر: قد يسهل TRUS التشخيص السريري لعدم تنسج الأسهر وتوضح أي حالات شذوذ مصاحبة في الحويصلات المنوية والقنوات الدافقة.

يحدث CBAVD في حوالي 1٪ -2٪ من الرجال العقيمين، و4٪ -17٪ من الرجال فاقدي النطاف، وفي 25٪ من الرجال الذين يعانون من فقد النطاف الانسدادي، وفي 34.1٪ من المرضى الذين يعانون من نقص النطاف منخفض الحجم.

نسبة حدوث التليف الكيسي (CF) هو 1 من 25 في السكان البيض، مع انتشار المرض من 0.84 لكل 10000.

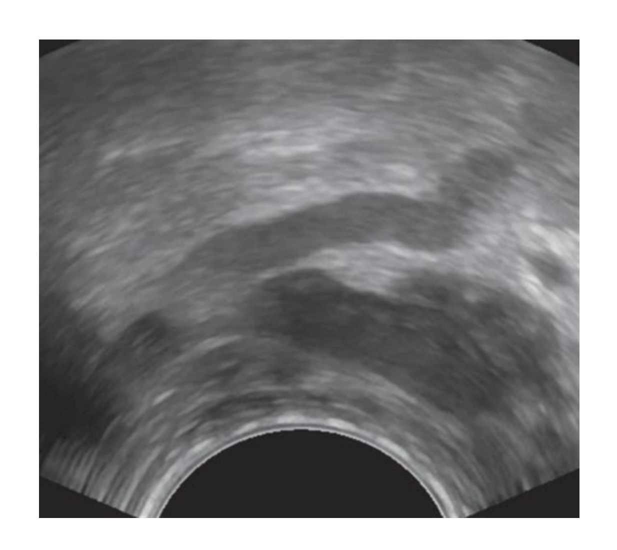
تقريباً جميع مرضى التليف الكيسي الذكور لديهم CBAVD. يمثل CBAVD المعزول شكلاً خفيفاً من التليف الكيسي. يشفر جين منظم النقل عبر الغشاء للتليف الكيسي (CFTR) منظم النقل عبر الغشاء التليف الكيسي (CFTR)، والذي ينظم توازن كلوريد الصوديوم في الإفرازات الظهارية لتنظيم لزوجتها ويؤثر على تطور بنى قناة وولف. المرضى الذين يعانون من CBAVD هم متغايرو الزايجوت لطفرة شديدة في أليل واحد (مثل دلتا F508) بالإضافة لطفرة جينية CFTR خفيفة على الأليل الآخر (مثل الأليل T5). قد يرتبط CBAVD أيضاً بأعراض تنفسية خفيفة مثل التهاب الجيوب الأنفية المزمن والتهاب القصبات كشكل متوسط من طيف المرض. ما يقرب من 20 ٪ من عدم تنسج الأسهر لا يرتبط بطفرات جين CFTR ولكن بطفرات أخرى تؤثر على تطور القناة الكلوية الجنينية المتوسطة وقد تترافق مع شذوذات كلوية.

قد يكون لا تنسج الأسهر أيضاً أحادي الجانب (غياب خلقي أحادي الجانب للأسهر [CUAVD]) أو قطعياً أو كاملاً. قد يترافق عدم تنسج الأسهر مع غياب أو شذوذ البربخ، والحويصلات المنوية، والقنوات الدافقة لأن الجهاز التناسلي وراء رأس البربخ يتطور أيضاً من قناة وولف.

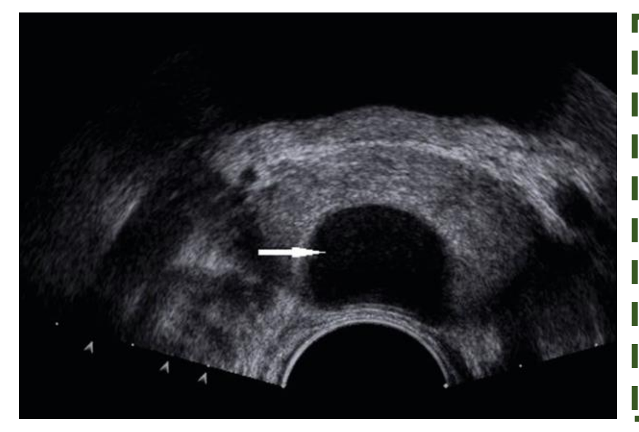
يتم كشف CUAVD في 1٪ من الرجال وعادة ما يرتبط بعدم تكون للحويصل المنوي بنفس الجانب. كثير من المرضى الذين يعانون من CUAVD يكونون قادرين على الإنجاب لأن الجانب المقابل لا يتأثر عادة. ومع ذلك، في مجموعة فرعية من الرجال المصابين بـ CUAVD، يكون الحويصل المنوي المقابل، أو الأسهر، أو القناة الدافقة رتقياً، لذلك قد يكون هؤلاء الرجال عقيمين. عادة ما يرتبط CUAVD بطفرات جينية غير CFTR وتوجد شذوذات كلوية فيما يصل إلى 80 ٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن بعض حالات CAUVD ترجع إلى طفرات جيني CFTR.

التهاب البروستات والحويصل المنوي المزمن: قد يؤدي خمج الغدد التناسلية الذكرية الإضافية إلى ضعف وظيفة الإفراز وتغيير تكوين البلازما المنوية. سيؤدي وجود الكريات البيض في السائل المنوي أيضاً إلى زيادة مستويات الأكسجين التفاعلي (ROS) وتحطم الحمض النووي. عادة ما يرتبط خمج البروستات بخمج الحويصلات المنوية وقد يؤدي ذلك إلى انسداد القنوات الدافقة.

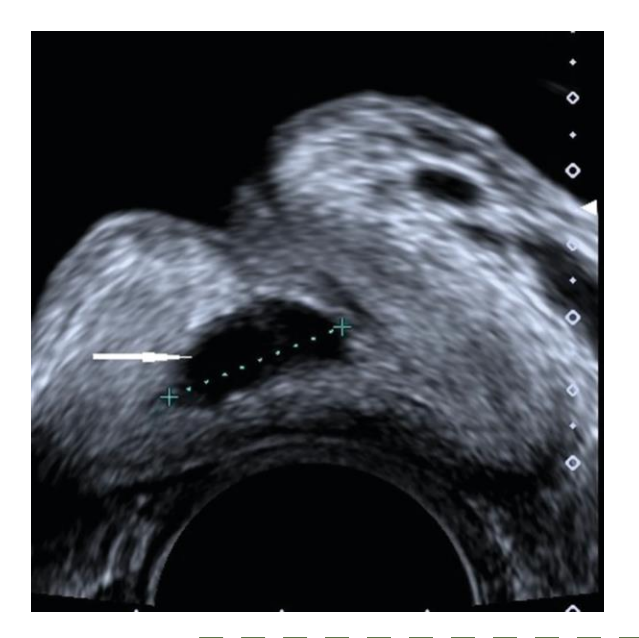
يتجلى التهاب البروستات والحويصل المنوي المزمن بتغاير وتكلسات في البروستات والحويصلات المنوية.

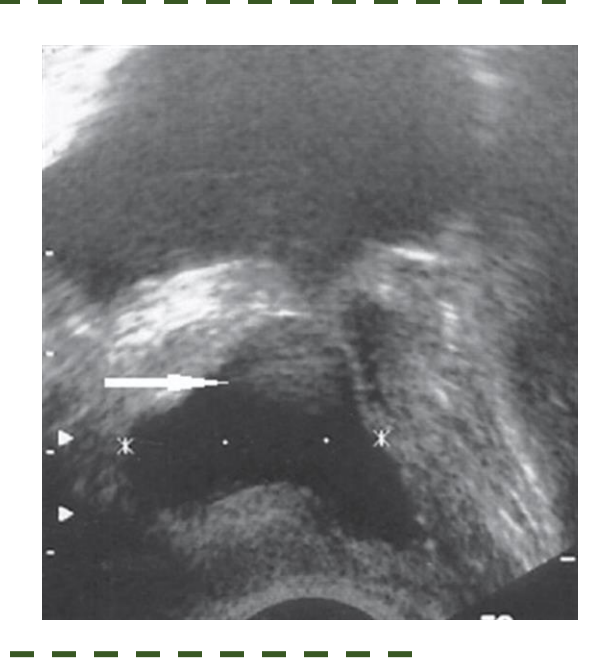


الشكل 4.12: الحويصلة المنوية الطبيعية وأمبولة الأسهر. تظهر الموجات فوق الصوتية عبر الإحليل (TRUS) الحويصلة المنوية الطبيعية والأمبولة الأسهرية، والتي تُرى وهي تمر من الوسط إلى الحويصلة المنوية قبل الانضمام إليها لتشكيل القناة الدافقة.



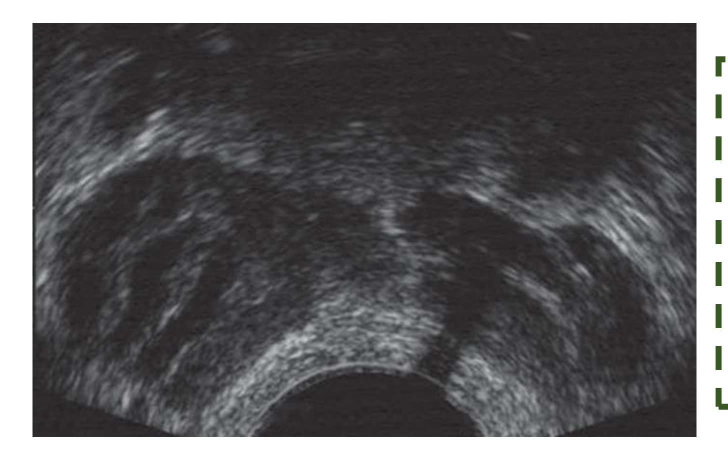
الشكل 4.13: كيسة بروستات ناصفة. تظهر الموجات فوق الصوتية عبر الإحليل (TRUS) آفة كبيرة ناقصة الصدوية واضحة المعالم داخل البروستات (السهم الأبيض). مثل هذه الكيسة من شأنها أن تضغط على القناتين الدافقتين مما يؤدي إلى انسداد مجرى القذف الكامل (EDO).





الشكل 4.15-4.14: قنوات دافقة متوسعة. صور عبر الإحليل بالموجات فوق الصوتية (TRUS) في مقطع سهمي تظهر القنوات الدافقة المتوسعة (الأسهم البيضاء) نتيجة لانسداد بعيد.

الشكل 4.16: حويصلات منوية متوسعة. صورة الموجات فوق الصوتية عبر الإحليل (TRUS) تظهر الحويصلات المنوية المتوسعة، مما يشير إلى انسداد بعيد في القنوات الدافقة (أي انسداد مجرى القذف).



رشف الحويصل المنوي الموجهة عبر TRUS، تصوير الحويصل المنوي، تلوين الأنابيب المنوية لكشف الانسداد:

إن TRUS هو اختبار ثابت يوضح معالم السبيل التناسلي القاصي، وعلى الرغم من أن موجودات TRUS قد توحي بحدوث انسداد، إلا أن القنوات قد تكون في الواقع سالكة.

يمكن أن تؤكد الاختبارات الديناميكية نتائج TRUS بناءً على ظهور الصباغ في الإحليل والمثانة. في إحدى الدراسات، كان الانسداد الميكانيكي الفعلي موجوداً فقط في 48 ٪ من المرضى الذين لديهم موجودات إيجابية لـ EDO عند استخدام TRUS. ومع ذلك، فإن قطر عوامل التباين وجزيئات الصبغة المستخدمة في هذه الاختبارات أصغر من النطاف ويمكن أن تمر بسهولة عبر القنوات الدافقة في حالات EDO الجزئي، مما يعطي تشخيصاً سلبياً كاذباً. يجب أن يؤخذ ذلك في الاعتبار عند تفسير نتائج هذه الاختبارات. وبالتالي، قد لا تتمكن الاختبارات الديناميكية من التمييز بين EDO الجزئي الوظيفي وEDO وغياب أي انسداد قاصي.

وبالمثل، فإن رشف الحويصل المنوي سيُظهر النطاف في كل من الانسداد الوظيفي والميكانيكي، وبالتالي، لا يمكن استخدامه للتمييز بين الحالتين (الشكل 4.17).

←رشف الحويصل المنوي الموجه بواسطة TRUS:

أثناء القذف، تمر النطاف من الأسهر عبر القنوات الدافقة وتصرّف بشكل ثنائي الجانب إلى الإحليل الخلفي. وبالتالي، لا توجد نطاف عادة داخل الحويصلات المنوية مباشرة بعد القذف. لا توجد مصرة تشريحية عند تقاطع الحويصلات والأسهر، وفي حالات EDO، الميكانيكية أو الوظيفية، قد يكون هناك ارتجاع للنطاف حيث

يمكن بعد ذلك الكشف النطاف داخل الحويصلات المنوية.

الآلية: يمكن رشف الحويصلات المنوية باستخدام إبرة Chiba مقاس 20 سم G 22-20 بالتوجيه عبر TRUS. يشير وجود أكثر من ثلاثة نطاف متحركة في كل دورة رشف قوية للحويصل المنوي تمت بعد القذف إلى وجود انسداد. يوصى برشف الحويصل المنوي في تقييم EDO الجزئي. ميزة أخرى لهذه التقنية هي أنه يمكن استخدام النطاف الراجعة في تقنيات الإخصاب المساعد.

➔تقنية تصوير الحويصل المنوي الموجهة عبر TRUS:

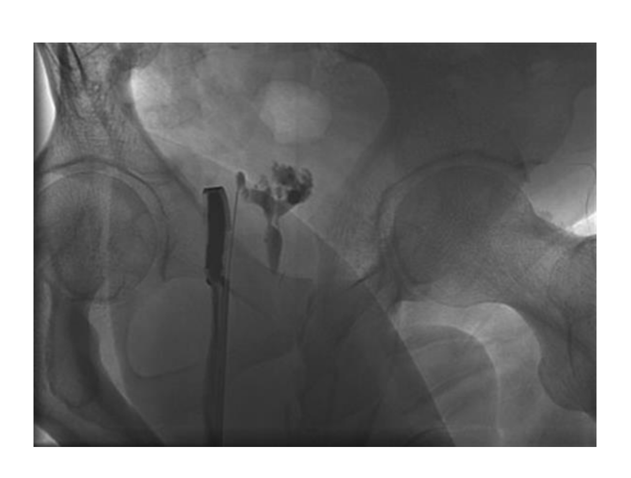
بتوجيه من TRUS، يتم إدخال إبرة قياس G 22 في الحويصل المنوي. يتم التأكد من الموقع بالرشف ثم يتم حقن 5 مل من وسط تبايني، مخفف 1:1 بمحلول ملحي عادي في الحويصل المنوي. يمكن تأكيد سالكية القناة الدافقة في ذات الجهة من خلال تصوير محلول التباين مباشرة كما في الحويصل المنوي، وعلى طول القناة الدافقة، ثم الإحليل ويدخل المثانة. في 50 ٪ من الحالات، يمكن تصوير الأسهر بطريق راجع في الجانب المحقون أيضاً.

يمكن تعريف EDO على أنه عدم وجود وسط تباين داخل الإحليل البروستاتي بعد الحقن.

➔تقنية تلوين الأنابيب لكشف انسداد الحويصل المنوي الموجه عبر TRUS:

يتم تنفيذ هذا الإجراء بشكل متزامن مع الفحص الخلوي، عادةً أثناء TURED لتأكيد الانسداد قبل القطع ولتأكيد السالكية بعد الإجراء. تشبه هذه التقنية التصوير الحويصلي المنوي الموجه بواسطة TRUS، ولكن بدلاً من مادة التباين، يتم حقن 5 مل من اللون القرمزي النيلي أو أزرق الميثيلين المخفف 1:5 بمحلول ملحي عادي في كل من الحويصلين المنويين. يشير فشل تصوير الخلوي لتدفق الصبغة الملونة من فتحة القناة الدافقة في الأكيمة المنوية، إلى انسداد القناة الدافقة على الجانب المحقون. أثناء TURED، يستطب عند خروج الصبغة من فتحة القناة الدافقة إلى القطع المناسب.

الشكل 4.17: تصوير الحويصلة المنوية الموجهة بواسطة TRUS. تصوير الحويصلة المنوية الموجّه عبر الإحليل (TRUS) لتأكيد انسداد القناة الدافقة (EDO) بسبب غياب عتامة المثانة.



الأمواج فوق الصوتية للبطن:

من النادر الكشف عن دوالي الخصية الثانوية، ثانوية لأمراض البطن مثل أورام الخلايا الكلوية التي ترتشح إلى الوريد الكلوي، وأورام خلف الصفاق، والتليف خلف الصفاق الضاغط على الوريد الكلوي، وارتفاع التوتر البابي بسبب الاتصال الوريدي غير الطبيعي.

يمكن تشخيص دوالي الخصية الثانوية عبر البداية المفاجئة، والحجم الكبير لدوالي الخصية، وحقيقة أنها لا تزول عند الاستلقاء.

تستطب الأمواج فوق الصوتية على البطن في هذا السيناريو للكشف عن أمراض البطن.

قد يترافق لا تنسج الأسهر الناتج عن الطفرات الجينية غير CFTR مع عدم تكون الكلى؛ معدل حدوثه في المرضى الذين يعانون من CUAVD، CBAVD هو 20 ٪ و79 ٪ على التوالي.

أيضاً، 20 ٪ من المرضى الذين يعانون من عدم تكون الحويصل المنوي أحادي الجانب قد يكون لديهم كلية غائبة.

على الرغم من أن 75 ٪ من المرضى الذين لديهم كيسات حويصل منوي أحادية الجانب قد يكون لديهم كلية غائبة، إلا أن هذا يرتبط عادةً بتصريف حالبي منتبذ في الحويصل المنوي.

ملخص:

الأمواج فوق الصوتية للصفن وTRUS هي أدوات تشخيصية أساسية تساعد في تشخيص وعلاج الرجال المصابين بالعقم.

من وجهة نظرنا أن الأمواج فوق الصوتية لكيس الصفن يجب أن يتم إجراؤها على جميع مرضى العقم، في المقام الأول للتأكد من الصدوية الطبيعية للحمة الخصية واستبعاد سرطان الخصية، وهو أكثر انتشاراً في الذكور المصابين بالعقم.

يجب القيام ب TRUS للحالات المختارة التي يوجد فيها اشتباه بوجود انسداد في السبيل التناسلي القاصي أو العقم مجهول السبب مع اضطراب معايير السائل المنوي لاستبعاد الانسداد الجزئي.

يجب إجراء التقنيات الموجهة عبر TRUS لتأكيد تشخيص EDO قبل القيام ب TURED.

5 الأسباب الوراثية للعقم عند الذكور

Amr Abdel Raheem, Mohamed Wael Ragab, and Tarek M. A. Aly

مقدمة:

يُعرِّف العقم بأنه فشل الزوجين في تحقيق الحمل خلال 12 شهرًا من الجماع المنتظم غير المحمي أو خلال 6 أشهر إذا كانت الشريكة أكبر من 35 عامًا [1]. يصيب العقم 2.5٪ - 12٪ من الذكور [2]. يكمن السبب الوراثي وراء 8٪ -25٪ من حالات العقم الحاد عند الذكور [3،4]. علاوة على ذلك، قد يكون لعقم الذكور مجهول السبب الذي يمثل 30٪ - 60٪ من أسباب عقم الذكور أسباب وراثية غير مكتشفة [3،5].

تصنيف الأسباب الوراثية:

تصنف الأسباب الوراثية إلى شذوذات عددية أو هيكلية للصبغيات المجهرية الاجمالية، الحذف الصغير للصبغي Y وطفرات جينية محددة [4،5]. من وجهة نظر سريرية، يمكن للأسباب الوراثية أن تضعف الخصوبة كماً (من خلال التأثير على تكوين النطاف)، نوعًا (عن طريق إضعاف وظائف النطاف)، عن طريق التسبب في قصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة للغدد التناسلية، عن طريق التسبب في غياب القنوات المنوية، أو عن طريق التسبب في الإجهاض المبكر المتكرر [4-6]. يمكن أن تحدث الشذوذات العددية عند الذكور المصابين بالعقم بسبب شذوذات الصبغيات الجنسية، مثل صبغي X فوق العدد (متلازمة كلاينفيلتر) وصبغي Y فوق العدد (متلازمة XYY) أو متلازمة XX الذكرية؛ الشذوذات الجسدية العددية، على سبيل المثال، تثلث الصبغي 21 (متلازمة داون) قد تترافق

أيضًا مع عقم الذكور. يمكن أن تؤدي الشذوذات الهيكلية (الحذف، الازدواجية، الإزاحة، الإدخال، الانعكاس، الصبغي الحلقي، وصبغي متساوي الأذرع) إلى اضطراب عملية تكوين النطاف وتسبب العقم في النهاية (الجدول 5.1).

الجدول 5.1:
تصنيف العيوب الوراثية في عقم الذكور

الشذوذات الصبغية

- عددية
- هيكلية

الحذف الصغير للصبغي Y

الطفرات الجينية المحددة

- عدم تنسج الأسهر
- قصور الغدد التناسلية الخلقي
- عدم حساسية الأندروجين الجزئي
- NOA مع توقف الانقسام المنصفي (جين TEX11)
- أشكال معينة من الإمساخ النطفي
- أشكال معينة من وهن النطاف
- العقم كجزء من متلازمة وراثية
- العقم مجهول السبب عند الذكور

الاختصار: NOA ، فقد النطاف غير الانسدادي.

انتشار العوامل الوراثية في عقم الذكور:

تميل العوامل الوراثية إلى أن تكون أكثر انتشارًا لدى الرجال المصابين بالعقم الشديد بسبب العامل الذكري. يبدو أن معدل الانتشار يتناسب عكسياً مع معايير السائل المنوي. في مجموعة عشوائية من الرجال المصابين بالعقم، يمكن العثور على سبب وراثي في 4٪ من الحالات، بينما يرتفع الانتشار في الرجال الذين يعانون من فقد النطاف إلى 20٪. وبالتالي، يُشار إلى اختبار الأسباب الجينية عند الرجال الذين لديهم عدد حيوانات منوية أقل من 10 ملايين / مل أو في حالات معينة مثل عدم تنسج الأسهر والقصور الخلقي للغدد التناسلية مع نقص موجهة الأقناد (CHH) [7].

يتراوح انتشار الشذوذات الصبغية لدى الرجال المصابين بالعقم من 3٪ إلى 8٪، ويبلغ معدل الانتشار في عموم السكان 0.6 ٪ فقط [3،5،8]. الشذوذات تحت المجهرية، التي لا يمكن اكتشافها من خلال التنميط النووي التقليدي ، تتضمن بشكل أساسي الحذف الصغير للصبغي Y، والتي لها انتشار متغير جغرافيًا بنسبة 2٪ -12٪ لدى الرجال المصابين بالعقم الحاد و 4000/1 من عامة السكان [9،10] . تم تحديد عدد قليل من طفرات الجين الفردي كأسباب لحالات معينة مثل القصور الخلقي للغدد التناسلية مع نقص موجهة الأقناد CHH والنطاف ذات الرأس الكروي globozoospermia وعدم تنسج الأسهر.

العوامل الوراثية والعقم مجهول السبب:

ما يقرب من نصف حالات العقم عند الذكور مجهولة السبب [11]. تشير التقديرات إلى أن هناك 2000 جين على الصبغيات الجسمية تشارك في تكوين النطاف[12]. الطفرات وتعدد الأشكال لهذه الجينات، التي تتداخل مع العوامل البيئية، هي السبب الأكثر احتمالا للعقم مجهول السبب. ومع ذلك، نظرًا للعدد الكبير من الجينات المعنية والمتغيرات المختلفة التي ينطوي عليها العقم الوراثي، فإن إنشاء جهاز مسح جيني يمثل تحديًا للباحثين [13]. وبالتالي، يمكن الافتراض أن العوامل الوراثية هي المسؤولة عن معظم أسباب العقم عند الذكور، لكن الأبحاث لم تحدد بعد المزيد من الجينات المرشحة.

استطبابات الاختبار المورثي:

توصي الأكاديمية الأوروبية لطب الذكورة (EAA) والجمعية الأمريكية لطب المسالك البولية (AUA) بتحليل النمط النووي لدى الرجال المصابين بالعقم مع تركيز النطاف <5 مليون / مل. ومع ذلك، فإن الرابطة الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) تعتبر <10 مليون / مل حدًا قاطعًا للتوصية بالتنميط النووي [14-16].

بالإضافة إلى ذلك، الرجال الذين لديهم عدد نطاف أقل من 5 ملايين / مل يجب أن يتم اختبارهم من أجل الحذف الصغير للصبغي Y [14]. يشار إلى اختبار عيوب الجين المفرد بناءً على الاشتباه السريري كما هو الحال في حالات عدم تنسج الأسهر، القصور الخلقي للغدد التناسلية مع نقص موجهة الأقناد CHH، و النطاف ذات الرأس الكروي [4].

أهمية الاختبارات الوراثية:

على الرغم من عدم وجود علاج للأسباب الوراثية لعقم الذكور في الوقت الحالي، إلا أن الاختبار لا يزال مهمًا لتحديد المسببات وتشخيص الاعتلال المرافق (على سبيل المثال، يكون الرجال المصابون بمتلازمة الأهداب الثابتة عرضة للعدوى الصدرية المتكررة وبعض الرجال المصابين بعدم تنسج الأسهر قد يكون لديهم عدم التنسج الكلوي من جانب واحد). من المتوقع أن يكون مهم لنجاح سحب النطاف جراحيًا (على سبيل المثال ، الرجال الذين يعانون من فقد النطاف عامل a[AZF] bg [AZF] والحذف الصغير للصبغي Y من غير المحتمل أن يكون لديهم أي حيوانات منوية في الخصيتين) ونجاح حقن النطاف داخل

الهيولى (ICSI) و لاستبعاد العيوب الجينية المحتملة التي يمكن أن تنتقل إلى النسل (على سبيل المثال ، الرجال الذين لديهم انتقالات صبغية ، على الرغم من وجود نمط ظاهري طبيعي نظرًا لوجود جميع المواد الوراثية ، فقد يكون النسل غير متوازن بسبب نقص أو زيادة المادة الوراثية ، والتي سوف تسبب تشوهات خلقية. إضافة إلى ذلك، المرضى الذين يعانون من عدم تنسج الأسهر بسبب طفرات مورثة منظم موصلية التليف الكيسي عبر الغشاء (CFTR) قد تنتج ذرية تحمل التليف الكيسي (CF) إذا كانت الشريك الأنثى حاملة. لذلك، في جميع هذه الحالات، يتم إجراء التشخيص الوراثي قبل الزرع (PGD) لنقل الأجنة السليمة فقط.

الشذوذات العددية للصبغيات والعقم عند الذكور:

تعتبر متلازمة كلاينفيلتر (KS) هي السبب الوراثي الأكثر شيوعاً للعقم عند الذكور مع نسبة حدوث تقدر بـ 0.2٪ من الذكور حديثي الولادة [17]. حوالي 80٪ من مرضى كلاينفلتر لديهم النمط الجيني الكلاسيكي غير الفسيفسائي (47 ، XXY) ، والـ 20٪ المتبقية لديهم خطوط خلايا فسيفساء [18]. المرضى الذين يعانون من كلاينفلتر يعانون من خصيتين ثابتتين صغيرتين وانعدام النطاف أو قلة نطاف شديدة، مع ارتفاع منسوب موجهات الغدد التناسلية، وانخفاض هرمون التستوستيرون في الدم، وارتفاع الاستراديول، وانخفاض نسبة هرمون التستوستيرون إلى الاستراديول [19]. قد يكون لدى مرضى كلاينفلتر مع انعدام نطاف فرصة بنسبة 50 ٪ لاستخراج النطاف بنجاح عن طريق استخراج النطاف التقليدية أو الجراحة المجهرية (TESE) ؛ ولدى إجراء حقن مجهري ICSI لاحق يقارب معدل الولادة الحية 50٪ [20]. أبلغت العديد من الدراسات عن زيادة ملحوظة في الصبغيات الجنسية للنطاف واختلال الصبغيات الجسدية لدى الرجال المصابين بمتلازمة كلاينفلتر [21،22]. ومع ذلك، لا تظهر البيانات الحالية معدل حمل أقل ولا خطرًا أكبر للشذوذات الوراثية في النسل بعد TESE / ICSI في الرجال الذين يعانون من كلاينفلتر غير الفسيفسائي مقارنة مع الرجال الآخرين الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي (NOA) [23،25].

متلازمة الذكور 46، XX (متلازمة دي لا شابيل) هي متلازمة نادرة تحدث في 1 / 20.000–10000 من الذكور حديثي الولادة [7]. في معظم الحالات، تحدث هذه المتلازمة بسبب انتقال المنطقة المحددة للجنس من الصبغي Y

(منطقة SRY، والتي تلعب دورًا مهمًا في تمايز الغدد التناسلية ثنائية القدرة إلى الخصيتين) إلى الصبغي X أو صبغي جسدي. أقلية من الحالات هي SRY سلبية، والتي من المفترض أن يكون لها سبب آخر لتفعيل سلسلة تمايز الخصية. سريريًا، يشبه الرجال XX46 رجال كلاينفلتر ويظهرون مع خصيتين ثابتتين وقصور الغدد التناسلية وفقد النطاف. ومع ذلك، على عكس مرضى كلاينفلتر، فإن فقد النطاف عند الرجال XX46 يرجع إلى الغياب التام للجينات الموجودة في مناطق AZF. وبناءً على ذلك، فإن هؤلاء المرضى ليس لديهم فرصة لاستخراج النطاف من الخصية بنجاح [4]. تتميز متلازمة 47، XYY بوجود صبغي Y إضافي ويقدر أنها موجودة في حوالي 1000/1 من الذكور حديثي الولادة. ومع ذلك، فإن ما يصل إلى 85٪ من الذكور XYY لم يتم تشخيصهم [26]. تشمل التظاهرات الشائعة لمتلازمة XYY تضخم الرأس، وكبر الخصى، ونقص التوتر، والقامة الطويلة، واضطرابات طيف التوحد [27]. بشكل عام، يعتبر الرجال المصابون بمتلازمة XYY لديهم خصوبة. توجد بيانات متباينة حول الارتباط بين متلازمة XYY وزيادة اختلال الصيغة الصبغية للصبغي الجنسي للنطاف[28].

الشذوذات الهيكلية للصبغيات والعقم عند الذكور:

تحدث التغيرات في هيكل الصبغيات بعدة أشكال، بما في ذلك الحذف، الازدواجية، الإزاحة، الإدخال، الانعكاس، والصبغي الحلقي، والصبغي متساوي الأذرع. تؤثر هذه الشذوذات الهيكلية على تكوين النطاف من خلال إعاقة الانقسام الاختزالي بشكل رئيسي عن طريق تعطيل عملية الفصل، وإنتاج خلايا إنتاشية غير متوازنة صبغياً، وفقدان المادة الوراثية التي تحتوي على الجينات اللازمة لتكوين النطاف وتطور الجنين [8].

تعتمد نتيجة إعادة الترتيب هذه على الصبغيات المعنية ومنطقة التورط (أي ما إذا كانت الصبغيات الجنسية أو الصبغيات الجسدية). على سبيل المثال، عندما يتعلق الأمر بالصبغي Y، يؤدي فقدان الجينات الموجودة في منطقة AZF إلى فقد النطاف. تعتمد النتيجة أيضًا على مورفولوجيا الصبغي بعد إعادة الترتيب واستعداد التأشيب للمنطقة المُعاد ترتيبها [7]. علاوة على ذلك، يمكن أن تؤثر عمليات إعادة الترتيب هذه على حجم التعبير الجيني [8].

الشذوذات الهيكلية للصبغي Y هي ثاني أكثر الشذوذات شيوعًا التي يتم اكتشافها بواسطة التنميط النووي

بعد كلاينفلتر. الرجال الذين يعانون من الشذوذات الهيكلية للصبغي Y قد يكونون قابلين للخصوبة أو يعانون من العقم بسبب قلة النطاف أو فقد النطاف [29]. قد تؤدي الشذوذات الهيكلية الكبيرة للصبغي Y التي تنطوي على انتقالات بين الصبغيات الجسمية والصبغي Y إلى أنماط ظاهرية متغيرة لاضطرابات التطور الجنسي (DSD) مع الأعضاء التناسلية المبهمة وخلل تكوين الغدد التناسلية في النسل [7].

شذوذات الصبغيات الجسدية هي السبب الجيني الأساسي الأكثر شيوعًا لقلة النطاف المتوسطة إلى الشديدة. هذه الشذوذات أكثر شيوعًا بمقدار 10 أضعاف لدى الرجال الذين يعانون من قلة النطاف مقارنةً بالرجال الذين لديهم عدد طبيعي من الحيوانات المنوية [4]. في مجموعة كبيرة محتملة من 1737 رجلاً يعانون من عقم شديد بسبب العامل الذكري، Punab وآخرون لاحظوا عامل مسبب محدد في 40٪ من المرضى. لوحظ وجود مسببات وراثية في 135 مريضًا وجاءت الشذودات الصبغيات الجسدية في المرتبة الثالثة بعد الشذوذات العددية للصبغي الجنسي والحذف الصغير للصبغي Y (مع انتشار 0.7٪ في المجموعة الكاملة من الرجال المصابين بالعقم الشديد بسبب العامل الذكوري). لوحظ وجود شذوذ بنيوي في االصبغيات في إجمالي 9 مرضى (0.8٪) من أصل 1173 مريضًا يعانون من قلة النطاف المتوسطة إلى الشديدة، ولكن لوحظ في 388/2 (0.5٪) فقط من المرضى الذين يعانون من فقد النطاف وفي 130/2 (1.5 ٪) من المرضى الذين يعانون من نطاف خفية cryptozoospermia [3]. تعتبر عمليات النقل من أكثر الشذوذات الهيكلية الجسدية شيوعًا عند الرجال المصابين بالعقم الحاد [3].

تعتبر عمليات النقل في روبرتسون من الشذوذات الهيكلية الشائعة التي تحدث في الصبغيات طرفية الجسيم المركزي، وهي 13 و 14 و15 و 21 و 22. أكثر أشكال عمليات النقل روبرتسونيان شيوعًا هي t (q13 ؛ q14) و t (q14 ؛ q21) [22،30]. تحدث الإزاحة عن طريق اندماج زوج من الأذرع الطويلة لهذه الصبغيات على مستوى الجسيم المركزي، مع فقدان لاحق للمادة الوراثية الموجودة على الذراعين القصير. تشير التقديرات إلى وجود عمليات نقل روبرتسونيان في حوالي 0.2٪ من مرضى فقد النطاف وفي 1.5٪ من مرضى نقص النطاف [31]. تحدث عمليات النقل التبادلية بسبب النقل المتبادل للمادة الجينية التي لا تتضمن القسيمات المركزية ويُقدر أنها سبب أساسي لتدهور عدد النطاف في 0.7٪ من الرجال الذين يعانون من قلة النطاف الشديدة

ونقص النطاف [32]. الرجال الذين يعانون من الانتقال سيكون لديهم نمط ظاهري طبيعي لأن كل المادة الوراثية موجودة؛ ومع ذلك، أثناء تكوين النطاف بسبب الانقسام الاختزالي، قد تحتوي النطاف المنتجة على مادة وراثية سليمة أو زائدة أو ناقصة (الشكل 5.1). تخضع النطاف غير الطبيعية لموت الخلايا المبرمج، وهو ما يفسر قلة النطاف؛ ومع ذلك، إذا قام حيوان منوي غير طبيعي بتلقيح البويضة، فقد يؤدي ذلك إلى جنين ذي نمط ظاهري غير متوازن. ترتبط عمليات انتقال كل من روبرتسونيان والمتبادلة بمعدل مرتفع من اختلال الصيغة الصبغية للنطاف [22]. قد تؤهب عمليات نقل روبرتسونيان للاضطراب أحادي الوالدين عندما يتعلق الأمر بالصبغي 15، والذي قد يترافق مع متلازمات برادر ويلي وأنجلمان [13].

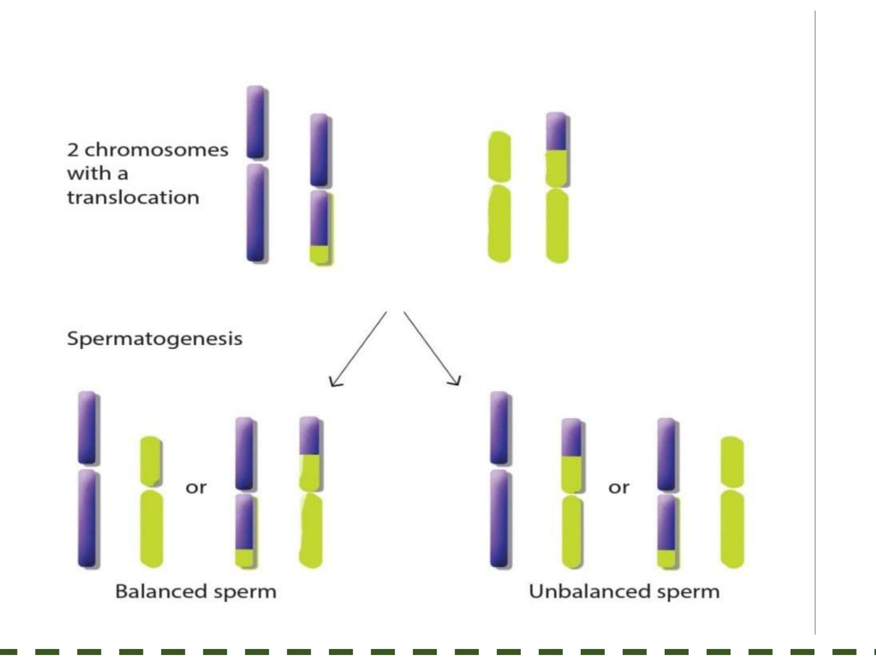
من وجهة نظر سريرية، يجب فحص الشذوذات الصبغية الهيكلية عند الرجال الذين يعانون من قلة النطاف المتوسطة إلى الشديدة أو فقد النطاف، وتاريخ فشل الحقن المجهري المتكرر، والإجهاض المبكر المتكرر، والأب السابق لطفل يعاني من تخلف عقلي أو جسدي مع نمط نووي غير طبيعي. [7]. بسبب إمكانية انتقال هذه الشذوذات إلى النسل، يجب أن يُعرض على الرجال الذين يعانون من الشذوذات الصبغية الهيكلية التشخيص الوراثي قبل الزرع عندما يخضعون لتقنيات الإنجاب المساعدة قبل نقل الأجنة.

الحذف الصغير للكروموسوم Y:

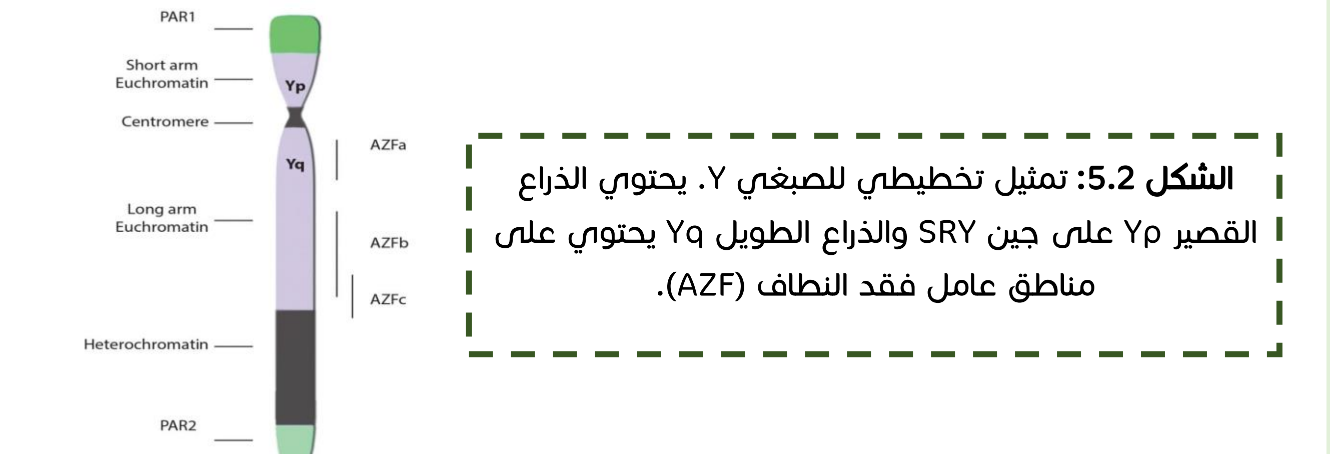
ثلاث مناطق منفصلة على الذراع الطويلة للصبغي Y ضرورية لتكوين النطاف الطبيعية. يمكن أن يؤدي فقدان أو حذف أي من هذه المناطق إلى العقم نتيجة قلة النطاف الشديدة أو فقد النطاف. تسمى هذه العملية الحذف الصغير لعامل فقد النطاف الصبغي Y (AZF). على هذا النحو، يجب التحقق من وجود حذف AZF في جميع المرضى الذين يعانون من قلة النطاف الشديدة أو فقد النطاف. هذا التحقيق، الذي يتم إجراؤه عادةً عن طريق تضخيم تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) لمناطق مختارة من الذراع الطويلة للصبغي Y، يكون واضحًا إلى حد ما، مما يجعله أحد الاختبارات التشخيصية الأكثر شيوعًا في علم الوراثة الجزيئي (الشكل 5.2) [7 ، 9].

تم تحديد خمسة أنماط رئيسية من الحذف الصغير الكامل وتعيينها على النحو التالي: AZFa وAZFbg وAZFbc (والتي بدورها لها نوعان مختلفان) و AZFc. تشمل المظاهر السريرية للمرضى المصابين بحذف AZF اضطراب شديد في تكوين النطاف مع أو بدون

خلل في الغدد الصماء في الخصية. تختلف النتائج النسيجية وفقًا للنوع الفرعي المحدد للحذف الصغير؛ على سبيل المثال، عادةً، تظهر عمليات حذف AZFa مع عدم تنسج الخلايا المنتشة المنتظم (متلازمة خلايا سيرتولي فقط [SCOS])؛ قد تظهر عمليات حذف AZFb أو AZFbc مع SCOS أو إعاقة تكون النطاف. أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من عمليات حذف AZFc كاملة، فهناك عرضان نسيجيان رئيسيان: 50٪ يعانون من قلة نطاف شديدة (معظمها نطاف خفية مع عدد قليل جدًا من النطاف في السائل المنوي)، بينما يعاني 50٪ الآخرون من فقد النطاف مع عرض نسيجي متفاوت يتراوح من الكامل أو SCOS البؤري إلى توقف عن تكوين النطاف أو الضمور المختلط مع وجود سليم نوعيًا ولكن انخفاض شديد من الناحية الكمية في تكوين النطاف (الجدول 5.2) [7،9].



الشكل 5.1: تمثيل تخطيطي لاثنين من الصبغيات مع الانتقال والنتائج المحتملة بعد تكوين النطاف؛ النطاف الطبيعية المتوازنة والنطاف غير الطبيعية غير المتوازنة مع وجود مادة وراثية زائدة أو ناقصة.



الشكل 5.2: تمثيل تخطيطي للصبغي Y. يحتوي الذراع القصير Yp على جين SRY والذراع الطويل Yq يحتوي على مناطق عامل فقد النطاف (AZF).

الجدول 5.2: الموجودات السريرية في عمليات الحذف الدقيقة لكروموسوم Y المختلفة

	AZF a	AZF b	AZF c
المني	فقد النطاف	فقد النطاف	فقد النطاف / قلة النطاف
التشريح المرضي	SCO	توقف تكون النطاف	متغير
معدل استخراج النطاف الدقيق Micro-TESE	%0	%0	%50

الاختصارات: AZF عامل فقد النطاف ، SCO ، خلية سيرتولي فقط ؛ TESE ، استخراج النطاف من الخصية.

عمليات حذف AZF الجزئية:

بالإضافة إلى عمليات الحذف الكاملة الموضحة، قد تتأثر منطقة AZFc أيضًا بحذف أصغر أو جزئي، مما يؤدي إلى إزالة جزء فقط من المنطقة. تمت دراسة عمليات الحذف الجزئي هذه على نطاق واسع في مجموعات المرضى من مختلف أنحاء العالم. وقد وجد أن بعض عمليات الحذف الجزئية هذه قد تكون مرتبطة بالعقم في مجموعات عرقية معينة (على سبيل المثال، بعض مجموعات الافراد Y في اليابان ومناطق معينة من الصين)، في حين أن الأنواع الأخرى قد لا يكون لها تأثير سلبي كبير على تكوين النطاف.

عمليات حذف AZF المعقدة:

يمكن أن تُعزى عمليات حذف الصبغي Y المعقدة إلى عمليات إعادة الترتيب الهيكلية ويمكن الكشف عنها من خلال التحليلات الوراثية الخلوية والجزيئية أو على فحص حذف AZF الكلاسيكي. تشمل الأمثلة حذف منطقة AZF بأكملها (على سبيل المثال، بما في ذلك AZFa و b و c). قد تشير عمليات حذف AZF المعقدة إلى انتقال غير متوازن بين الصبغي Y والصبغيات الأخرى. كما هو متوقع، فإن عمليات الحذف هذه لها آثار أكثر أهمية من عمليات حذف AZF الكلاسيكية [7،9].

الطفرات الجينية المحددة:

جين CFTR:

يشار إلى اختبار الجين CFTR الجيني في حالات عدم تنسج الأسهر. يحدث الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر (CBAVD) في حوالي 1٪ -2٪ من الرجال المصابين بالعقم، و 4٪ -17٪ من الرجال المصابين بفقد النطاف، و 25٪ من الرجال المصابين بفقدان النطاف الانسدادي [32]، وفي 34.1٪ من المرضى مع فقد النطاف منخفض الحجم [33]. شيوع الحامل للتليف الكيسي هو 1 من 25 في السكان البيض، مع انتشار مرض يبلغ 0.84 لكل 10000 [34،35]. التليف الكيسي CF، وهو اضطراب وراثي جسمي متنحي، هو حالة شديدة تتميز بتكثف وزيادة لزوجة الإفرازات الظهارية مما يؤدي إلى أمراض الجهاز التنفسي، بما في ذلك السعال المزمن وصعوبة التنفس والتهابات الرئة المتكررة وتوسع القصبات. بالإضافة إلى ذلك، قد يعاني المرضى من سوء الامتصاص والإمساك بسبب انسداد قنوات إفراز البنكرياس بسبب الإفرازات السميكة. تقريبا جميع مرضى التليف الكيسي الذكور لديهم CBAVD الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر [36،37]. يمثل الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر CBAVD المعزول شكلاً خفيفًا من التليف الكيسي CF. يوجد جين CFTR في الصبغي 7q31.2 ويشفر CFTR، الذي ينظم توازن كلوريد الصوديوم في الإفرازات الظهارية لتنظيم لزوجتها ويؤثر على تطور هياكل قنوات وولف، وجسم البربخ والذيل، الأسهر، والحويصلان المنويان، وقنوات القذف. يعاني المرضى المصابون بالتليف الكيسي من طفرة شديدة في كلا الأليلين، وبالتالي سيكون لديهم نشاط منخفض جدًا لبروتين CFTR. على هذا النحو، يظهر هؤلاء المرضى مع التليف الكيسي الكامل، بما في ذلك أعراض الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي. وبالتالي، يتم تحديد شدة المرض من خلال توافر البروتين CFTR ونشاطه. المرضى الذين يعانون من طفرات أقل شدة سيكون لديهم شكل أخف من المرض حيث سيكون لديهم نشاط أعلى من بروتين CFTR. في الأفراد الحاملين، حيث يتأثر أليل واحد فقط بطفرة، يوجد بروتين CFTR كافٍ؛ لذلك، فهي بدون أعراض [38]. حتى الآن، تم تحديد أكثر من 2000 طفرة CFTR وتسجيلها في قاعدة بيانات طفرة التليف الكيسي [CFMD] (4).

المرضى الذين يعانون من الغياب الخلقي ثنائي الجانب للأسهر CBAVD هم متغايرو الزيجوت المركب لطفرة شديدة على أليل واحد (مثل دلتا F508) مع طفرة جينية CFTR خفيفة على الأليل الآخر (مثل البديل T5) أو متماثل

الزيجوت لطفرتين خفيفتين (حتى لو كان الآخر لم يتم اكتشاف طفرة، يُفترض أنها موجودة ولكن لم يتم تحديدها لأن طفرة جينية CFTR واحدة على الأقل يمكن العثور عليها في 78 ٪ من مرضى الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر (CBAVD). قد يرتبط الغياب الخلقي الثنائي الجانب للأسهر أيضًا بأعراض تنفسية خفيفة مثل التهاب الجيوب الأنفية المزمن أو التهاب الشعب الهوائية كشكل وسيط من طيف المرض [39] [40]. ما يقرب من 20٪ من عدم تنسج الأسهر لا يرتبط بطفرات جين CFTR ولكن بطفرات أخرى تؤثر على تطور القناة الكلوية المتوسطة، وقد يترافق هذا النوع مع التشوهات الكلوية [32]. حسب حجم التشوهات التناسلية. قد يكون عدم التنسج الأسهر أحادي الجانب (غياب خلقي أحادي الجانب للأسهر[CUAVD]) أو مقطعيًا أو كاملًا. نظرًا لأن القنوات التناسلية التي تقع خارج رأس البربخ تتطور من قناة وولف، فقد يترافق عدم تنسج أسهر مع غياب أو شذوذ في البربخ والحويصلات المنوية وقنوات القذف. يوجد CUAVD في 1 ٪ من الحالات وعادة ما يرتبط بالتكوين المماثل للحويصلة المنوية، ولأن الجانب المقابل لا يتأثر، فقد يكون هؤلاء المرضى خصبين، ولكن في مجموعة فرعية من الرجال المصابين بغياب خلقي أحادي الجانب للأسهرCUAVD، الحويصلة المنوية المقابلة، الأسهر، أو قنوات القذف تكون مرتوقة لذلك قد يكون هؤلاء الرجال عقيمين. يرتبط غياب خلقي أحادي الجانب للأسهر CUAVD في الغالب بالطفرات الجينية غير CFTR؛ لذلك، تم العثور على التشوهات الكلوية فيما يصل إلى 80٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن بعض حالات غياب خلقي أحادي الجانب للأسهر ترجع إلى طفرات جينية في CFTR [32،41].

يتم تشخيص عدم تنسج الأسهر بشكل أساسي عن طريق الفحص السريري. الأسهر عبارة عن أنبوب ثابت في الجانب الخلفي من الحبل المنوي؛ يمكن تأكيد النتائج عن طريق تصوير الأعضاء التناسلية، والموجات فوق الصوتية لكيس الصفن والمستقيم (TRUS). ما لم يكن مرتبطًا بعوامل وظيفية للعقم، فإن المرضى الذين يعانون من عدم تنسج الأسهر سيكون لديهم حجم خصية طبيعي وهرمون طبيعي محفز للجريب (FSH)، وهرمون ملوتن (LH)، ومستويات هرمون التستوستيرون.

معظم الرجال الذين يعانون من الغياب الخلقي ثنائي الجانب للأسهر CBAVD لديهم تحليل للسائل المنوي وصفي، والذي يظهر انخفاض حجم السائل المنوي، ونقص النطاف، ودرجة الحمضية PH (<7)، والفركتوز السلبي،

ويتم تسييل السائل المنوي عند القذف. هذه الصورة المميزة ناتجة عن نقص إفرازات الحويصلات المنوية، التي تساهم في معظم حجم السائل المنوي، وهي قلوية، وتحتوي على إنزيمات التخثر [42 ، 43]. يتم إجراء اختبار الجين CFTR عن طريق التحقق من مجموعة الطفرات الأكثر شيوعًا في مجموعة سكانية معينة [44]. نظرًا لأن هذا مرض وراثي جسمي متنحي، يتم إجراء تسلسل الجين الكامل لـ CFTR عندما لا يتم اكتشاف طفرتين [45]. إن ΔF508 (p. Phe508del) هو الطفرة الحادة الأكثر شيوعًا في أوروبا (50٪ - 80٪ من الحالات) [46]. على الرغم من أن الطفرة الخفيفة الأكثر شيوعًا في حالات عدم تنسج الأسهر هي البديل T 5 في إنترون 8 [47]. سيتطلب المرضى الذين يعانون من الغياب الخلقي ثنائي الجانب للأسهر CBAVD سحب النطاف جراحيًا والحقن المجهري (ICSI)، والذي يتم عادةً عن طريق إجراء استخراج الحيوانات المنوية عن طريق الجلد (PESA) تحت التخدير الموضعي (هؤلاء المرضى سيكون لديهم رأس البربخ موجود لأنه ليس مشتقًا من القناة الولفية). في الحالات التي ينهار فيها رأس البربخ، يمكن إجراء عملية شفط النطاف من الخصية (TESA) تحت تأثير مخدر موضعي. ما لم يكن مرتبطًا بعنصر وظيفي للعقم، فإن معدل نجاح إجراءات استرجاع النطاف لدى الرجال المصابين بعدم تنسج الأسهر هو 100٪. الرجال الذين يعانون من عدم تنسج الأسهر من جانب واحد لن يحتاجوا إلى إجراء جراحي لاستخراج النطاف ويمكن أن يحصلوا على الحقن المجهري ICSI باستخدام النطاف التي يتم قذفها.

يجب على جميع الرجال الذين يعانون من عدم تنسج الأسهر أن يتم فحص شركائهم من الإناث بحثًا عن الطفرات في جين CFTR. إذا تم الكشف عن طفرات في كلا الشريكين، فإن خطر الإصابة بنسل مصاب بالتليف الكيسي يكون مرتفعًا ويلزم إجراء التشخيص الوراثي قبل الزرع (PGD). ستعتمد شدة التليف الكيسي على نوع الطفرات التي يعاني منها الزوجان ولكن غالبًا ما يصعب التنبؤ بها على وجه التحديد بسبب أنماط الاختراق المختلفة التي تختلف من فرد إلى آخر [48]. يوضح الشكل 5.3، المقتبس من Oates [41]، النتائج المحتملة المختلفة للذكور متغايري الزيجوت CBAVD (ΔF508 / 5T) وشريك أنثى حامل (أليل واحد فقط متأثر: 0/ T5 أو 0 / F508).

ذكر ΔF508 / 5T CBAVD أنثى حاملة F508 / 0	ΔF508	5T
F508	ΔF508/ΔF508	ΔF508/5T
0	0/ΔF508	0/5T

الشكل 5.3: توضيح للنتائج المحتملة لنسل ذكر مصاب بغياب خلقي ثنائي الجانب للأسهر (CBAVD) وأنثى حاملة.

التصاق مستقبلات البروتين G:

طفرة G2 (ADGRG2)

طفرة جين مستهدف آخر تم تحديده في مرضى CFTR السلبيين مع الغياب الخلقي ثنائي الجانب للأسهر CBAVD هو جين ADGRG2، الموجود على الصبغي Xp22.13 ويتم التعبير عنه بشكل خاص داخل القنوات الصادرة [49]. وبالتالي، يُشار إلى فحص ADGRG2 في المرضى السلبيين من CFTR لتقديم المشورة للزوجين بشأن انتقال المرض المرتبط بالصبغي X [45].

قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الأقناد

Hypogonadotropic Hypogonadism

قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الأقناد CHH مسؤول عن نسبة صغيرة من أسباب العقم عند الذكور (1٪- 2٪) [50،51]. قد ينتج ضعف إفراز الغدد التناسلية عن انخفاض إنتاج الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH)، مما يؤدي إلى انخفاض كمي في تكوين النطاف. يمكن أن يحدث قصور الغدد التناسلية الخلقية بسبب أسباب خلقية أو مكتسبة. تمثل الطفرات أحادية الجينات حوالي 50 ٪ من الحالات وتساهم في قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الأقناد عبر عدة أنماط من الوراثة، بما في ذلك الصبغي الجسدي أحادي الجين أو المرتبط بـ X (الأشكال السائدة أو المتنحية) والمحدد جينياً [51]. الطفرات الجينية التي تشمل FGFR1 و FGF8 و SOX10 تعطل التطور الجنيني للخلايا العصبية GnRH، في حين أن ANOS1 (رسميًا KAL1) و PROK2 و PROK2R و CHD7 يضعف انتقال الخلايا العصبية المسؤولة عن GnRH من اللوح الشمي إلى الوطاء. تتضمن الطفرات الأخرى

المرتبطة بخلل تنظيم الخلايا العصبية المسؤولة عن GnRH جينات TAC3 و TACR3 و KISS1 و KISS1R و OTUD4. بالإضافة إلى ذلك ، تظهر طفرات جين GnRH1 ومستقبلاته (GnRHR) مع قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الأقناد CHH [52]. بالإضافة إلى قصور الغدد التناسلية، قد تترافق بعض السمات المظهرية مع بعض الأسباب الوراثية لـ CHH، بما في ذلك فقدان الشم (متلازمة كالمان)، خفي الخصية، القضيب الصغير، الشفة المشقوقة أو الحنك المشقوق، وعدم التكون الكلوي [51].

الاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية التي تتميز بتشكيل غير طبيعي مورفولوجيا للنطاف:

Macrozoospermia (النطاف ذات الرؤوس الكبيرة) هو اضطراب وراثي جسمي متنحي يتسم بنطاف ذات رؤوس كبيرة وذيول متعددة. تم الإبلاغ عنه في أقل من 1 ٪ من السكان الذكور المصابين بالعقم وغالبًا ما يرتبط بقلة النطاف. تم التعرف على جين aurora Kinase C (AURKC) الموجود على الصبغي19 الذي يشفر مكون سيرين / ثريونين بروتين كيناز المكون لمعقد النقل الصبغي المتورط في الفصل الصبغي والحركة الخلوية في الخلايا التي تخضع للانقسام الاختزالي كسبب [53]. بسبب الانقسام الاختزالي غير الطبيعي للخلايا الإنتاشية في المرضى الذين يعانون من طفرات جينية متماثلة الزيجوت أو متغايرة الزيجوت المركبة ، ستظهر جميع النطاف تعدد الصبغيات ، لذلك لا ينبغي تقديم الحقن المجهري في تلك الحالات لأنه لن يكون ناجحًا بسبب تعدد الصبغيات المنوية [54].

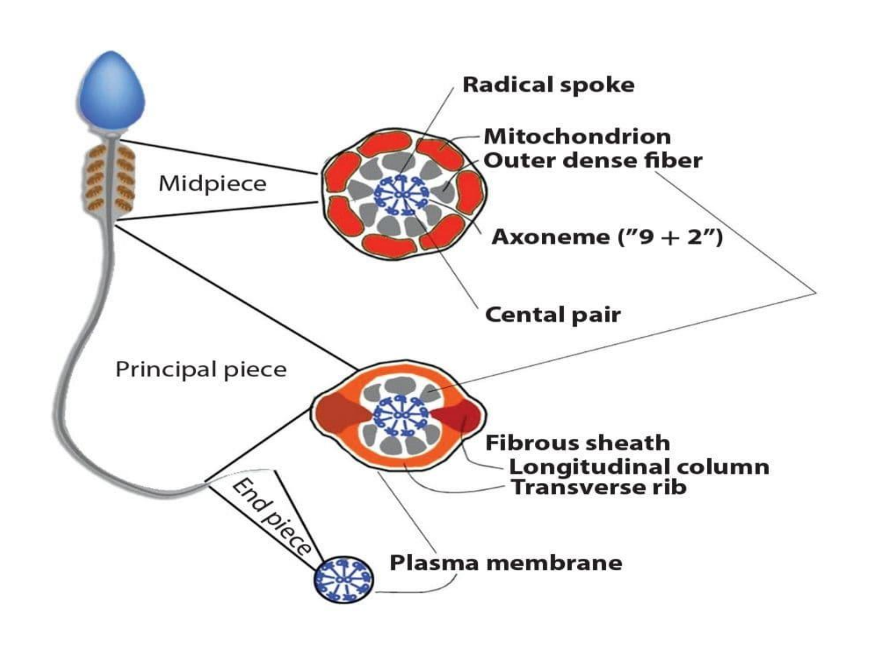
Globozoospermia (النطاف ذات الرؤوس المدورة) هو اضطراب وراثي جسمي متنحي تم الإبلاغ عنه في 0.1 ٪ من السكان الذكور المصابين بالعقم ويتميز بالنطاف التي تظهر رؤوسًا مستديرة خالية من الجسيمات الطرفية، وبالتالي فهي غير قادرة على تخصيب البويضات. الجين DPY19L2 هو الطفرة الأكثر شيوعًا التي تمثل globozoospermia. على الرغم من أن الحقن المجهري هو خيار لهؤلاء المرضى، إلا أن معدل نجاحه أقل بسبب نقص أنزيمات الجسيمات الطرفية اللازمة لتنشيط البويضات وارتفاع معدلات اختلال الصيغة الصبغية للنطاف [55].

يعتبر غياب رؤوس النطاف حالة نادرة تتميز بوجود ذيول النطاف في السائل المنوي وعدد قليل من رؤوس النطاف. الطفرات الجينية SUN5 هي الطفرة الأكثر شيوعًا [56]. على الرغم

من إمكانية الحقن المجهري باستخدام رؤوس النطاف ، إلا أن معدلات النجاح منخفضة [57].

الاضطرابات الجسدية المتنحية التي تتميز بحركة النطاف الضعيفة:

يعتمد الهيكل الخلوي لذيل النطاف (الشكل 5.4) على خيط محوري يتكون من (9 + 2) نبيبيات مرتبة، مع تسعة أزواج من الأنابيب متصلة بواسطة بروتين رابط nexin ومرتبة في دائرة حول مركز مزدوج ومتصل به بواسطة روابط محورية. الأزواج التسعة لها أذرع داينين خارجية وداخلية، والتي تولد الحركة عن طريق تنشيط ATPase وسحب الأنبوب الصغير المجاور [58]. يُحاط المحوار بطبقة من الألياف الخارجية الكثيفة، والتي بدورها محاطة بغلاف المتقدري وغشاء البلازما [59]. يحيط الغمد الليفي بالهيكل الخلوي لذيل النطفة في القطعة الرئيسية تحت غشاء البلازما ويتكون من عمودان طوليان متصلان بواسطة عوارض نصف دائرية. يحافظ الغمد الليفي على سلامة الخيط المحوري وينظم حركة ذيل النطفة[60].



الشكل 5.4: تمثيل تخطيطي لذيل النطاف.

خلل الحركة الهدبية الأولي (متلازمة الأهداب الثابتة):

تم التعرف على العديد من الاضطرابات عن طريق المجهر الإلكتروني لدى الرجال الذين يعانون من ضعف حركة النطاف بسبب عيوب في الهيكل الخلوي لذيول النطاف، بما في ذلك عدم وجود أذرع داينين الخارجية أو الداخلية، أو روابط محورية، أو الأزواج المركزية. لا تؤثر هذه الحالات الشاذة على ذيول النطاف فحسب، بل تؤثر أيضًا على الخلايا الهدبية الأخرى في ظهارة الجهاز التنفسي، مما يؤدي إلى اضطرابات الجهاز التنفسي المرتبطة بها. يبلغ معدل انتشار هذه الاضطرابات 1 / 20،000–1 / 60،000 [61،62]. تمثل متلازمة كارتجنار ما يقرب من نصف حالات خلل الحركة الهدبية الأولية وتتكون من ثالوث من النطاف غير الحركية والتهاب الجيوب الأنفية المزمن وتوسع القصبات وقلب يميني [63]. تحت المجهر الضوئي، تظهر النطاف بشكل طبيعي. ومع ذلك، لا توجد حركية (والتي قد تكون مضللة بسبب نخر النطاف، ولكن التشخيص الرسمي لعيوب الذيل الهيكلية يتم بواسطة المجهر الإلكتروني). تشوهات الحمض النووي DNAI1 و DNAH5 مسؤولة عن 30٪ من الحالات؛ ومع ذلك، تم تحديد 26 جينًا آخر أيضًا [54].

يكون الحقن المجهري ناجحًا في حالات خلل الحركة الهدبية الأولي، ولكن هناك حاجة لفحص الشريك، ويلزم إجراء التشخيص الوراثي قبل الزرع إذا كانت الشريكة حاملة [45].

خلل التنسج في الغمد الليفي:

حالة تتميز بتضخم الغمد الليفي مع عيوب أخرى في الخيط المحوري [64]. لذلك، يرتبط بخلل الحركة الهدبية الأولي في 20٪ من الحالات [65]. تتواجد بروتينات AKAP بكثرة في الغلاف الليفي وتم تحديد الطفرات في هذه الجينات كأسباب [66].

التشوهات الشكلية المتعددة لسوط النطفة (MMAF):

يمكن رؤية هذه الحالات الشاذة تحت المجهر الضوئي وتشمل ذيول قصيرة وغائبة وملفوفة وزاوية [67]. تمثل الطفرات الجينية DNAH1 ما يصل إلى 44٪ من الحالات. يقوم الجين DNAH1 بتشفير بروتين سلسلة ثقيلة بذراع داينين الداخلي؛ تؤدي الطفرات في هذا الجين إلى عيوب جسيمة في الخيط المحوري مثل (9 + 0) حيث يكون الزوج المركزي مفقودًا مما يسبب

تشوهًا كبيرًا في ذيل الحيوانات المنوية [67-69]. اقترحت العديد من الدراسات أن المرضى الذين يعانون من خلل التنسج في الغمد الليفي والتشوهات الشكلية لسوط النطفة MMAF لديهم معدلات أعلى من اختلال الصيغة الصبغية للحيوانات المنوية وانخفاض معدلات نجاح الحقن المجهري [65،70،71]. ومع ذلك، وجدت إحدى الدراسات عدم وجود فرق في معدلات الإخصاب والحمل والولادة الحية بين التشوهات الشكلية لذيل النطفة MMAF والضوابط [72].

طفرات جينات النطاف لقناة الكاتيون (CATSPER):

تتحكم هذه الجينات في دخول Ca2 + من خلال قنوات الكاتيون، مما يؤدي إلى زيادة نشاط النطاف والسعة اللازمة لتخصيب البويضة [73]. لن يستفيد المرضى المتأثرون من الإخصاب في المختبر التقليدي (IVF) وسيحتاجون إلى الحقن المجهري. يُنصح بفحص الشريكة لأن الطفرات متماثلة اللواقح قد تترافق مع العقم والصمم [45].

الطفرات الجينية لمستقبلات الأندروجين:

عدم حساسية الأندروجين:

يقع جين مستقبل الأندروجين على الذراع القصيرة للصبغي X. ستؤدي الطفرات الشديدة إلى عدم حساسية كاملة للأندروجين (متلازمة تأنيث الخصيوي)، والتي تتميز بالنمط النووي XY46 والنمط الظاهري الأنثوي مع عدم نزول الخصى . تؤدي الطفرات المعتدلة إلى حساسية جزئية للأندروجين (متلازمة رايفنشتاين (Reifenstein ، والتي ترتبط بأشكال مختلفة من الأعضاء التناسلية الخارجية الغامضة ونقص الاستثارة. ترتبط الأشكال الخفيفة من الطفرات الجينية لمستقبلات الأندروجين بالعقم والتثدي والإحليل التحتي [74]. يمكن الاشتباه في وجود حساسية خفيفة من الأندروجين لدى الرجال المصابين بالعقم والذين يعانون من ارتفاع مستويات هرمون التستوستيرون والهرمون اللوتيني بسبب نقص التلقيم الراجع السلبية لهرمون التستوستيرون على الوطاء [75]. يحتوي جين مستقبل الأندروجين أيضًا على CAG-تكرار في exon 1 الذي يشفر امتداد بولي جلوتامين في بروتين مستقبل الأندروجين. كلما طالت مدة

تكرار CAG، قل نشاط مستقبلات الأندروجين، مما يجعل الرجال الذين يعانون من تكرار CAG الأطول أكثر عرضة للإصابة بالعقم وقصور الغدد التناسلية على الرغم من مستويات هرمون التستوستيرون الطبيعية [76،77].

الطفرات الجينية TEX11:

تعبر الخصية عن 11 جينًا، يقع على الذراع الطويلة للصبغي X، يشارك في الانقسام المنصفي. تم العثور على الطفرات في هذا الجين في 15 ٪ من المرضى الذين يعانون من فقد النطاف مع توقف الخلية النطفية[78،79].

تباينات عدد النسخ لجينات الصبغي X:

تم تحديد عدد قليل من عمليات الحذف والتكرار لجينات الكروموسوم X كأسباب محتملة لضعف تكوين النطاف. يتضمن ذلك CNV67، والذي يتضمن حذف نسخ الجين MAGEA9، وتكرار DUP1A، مما يؤدي إلى تقليل تنظيم جين PPP2R3B [80،81].

العقم عند الذكور كجزء من المتلازمات الوراثية:

يرتبط عدد من المتلازمات الوراثية بالعقم عند الذكور بسبب تأثيرات مختلفة على محور الغدة النخامية (HPG). ومن الأمثلة على ذلك داء ترسب الأصبغة الدموية (هيموكروماتوزيز)، وحثل التوتر العضلي، ورنح وتوسع الشعيرات، ومتلازمة نونان، ومتلازمة ليوبارد [7].

الملخص:

العامل الجيني مسؤول عما يصل إلى 25٪ من الرجال المصابين بقلة النطاف الشديدة وفقد النطاف. يجب الاشتباه في تشوهات النمط النووي العددية والهيكلية لدى الرجال الذين تقل تعدادهم عن 5-10 مليون / مل. يجب الاشتباه في الحذف الصغير للصبغي Y لدى الرجال الذين تقل تعدادهم عن 5 ملايين / مل. يعتمد فحص الطفرات الجينية المحددة على الصورة السريرية كما هو الحال في حالات عدم تنسج الأسهر وقصور الغدد التناسلية واضطرابات محددة في النطاف. بالإضافة إلى الأسباب الجينية المعروفة لعقم الذكور والمذكورة في هذا الفصل؛ قد يكون العامل الوراثي هو سبب حالات عقم الذكور مجهول السبب.

5

الأسباب الوراثية للعقم عند الذكور

6

مؤشر كتلة الجسم وخصوبة الذكور

Vinaya Gogineni, Ahmad Majzoub, and Ashok Agarwal

مقدمة:

تعاريف وتصنيفات:

- التذبذب في الوزن ، سواء لدى زيادة الوزن أو خسارته ، لديه القدرة على التأثير على العديد من الآليات البيولوجية في جسم الإنسان ، بما في ذلك قدرة الذكر على التكاثر.
- على مدى العقود القليلة الماضية ، أظهرت البيانات زيادة في معدلات السمنة في جميع أنحاء العالم.
- بالمقابل ، فإن الأفراد الذين لديهم قيم مؤشر كتلة الجسم (BMI) منخفضة، يمكن أن يكون لديهم تراكيز غير طبيعية من الحيوانات المنوية.
- يتم فحص مثل هذه القيم الغير طبيعية في وزن الذكور مع حساب مؤشر كتلة الجسم.
- على الرغم من أن هذه الطريقة ليست دقيقة في تحديد صحة الفرد بشكل عام ، إلا أنها تستخدم كأداة فحص لأنها طريقة فعالة واقتصادية تتنبأ جيداً بالنتائج الإجمالية للمرض.
- بالنسبة لمؤشر كتلة الجسم، يكون الأفراد ناقصي الوزن (أقل من 18 كغ / م^2) ، أو طبيعيين (18.5-24.9 كغ / م^2) ، أو زائدي الوزن (25.0-29.9 كغ / م^2) ، بدناء من الدرجة I (30.0-34.9 كغ / م^2) ، والبدناء من الدرجة II (>35 كغ/ م2).
- يُعرِّف العقم عموماً على أساس فشل الأزواج في الحمل بعد 12 شهراً من الجماع بدون موانع حمل.

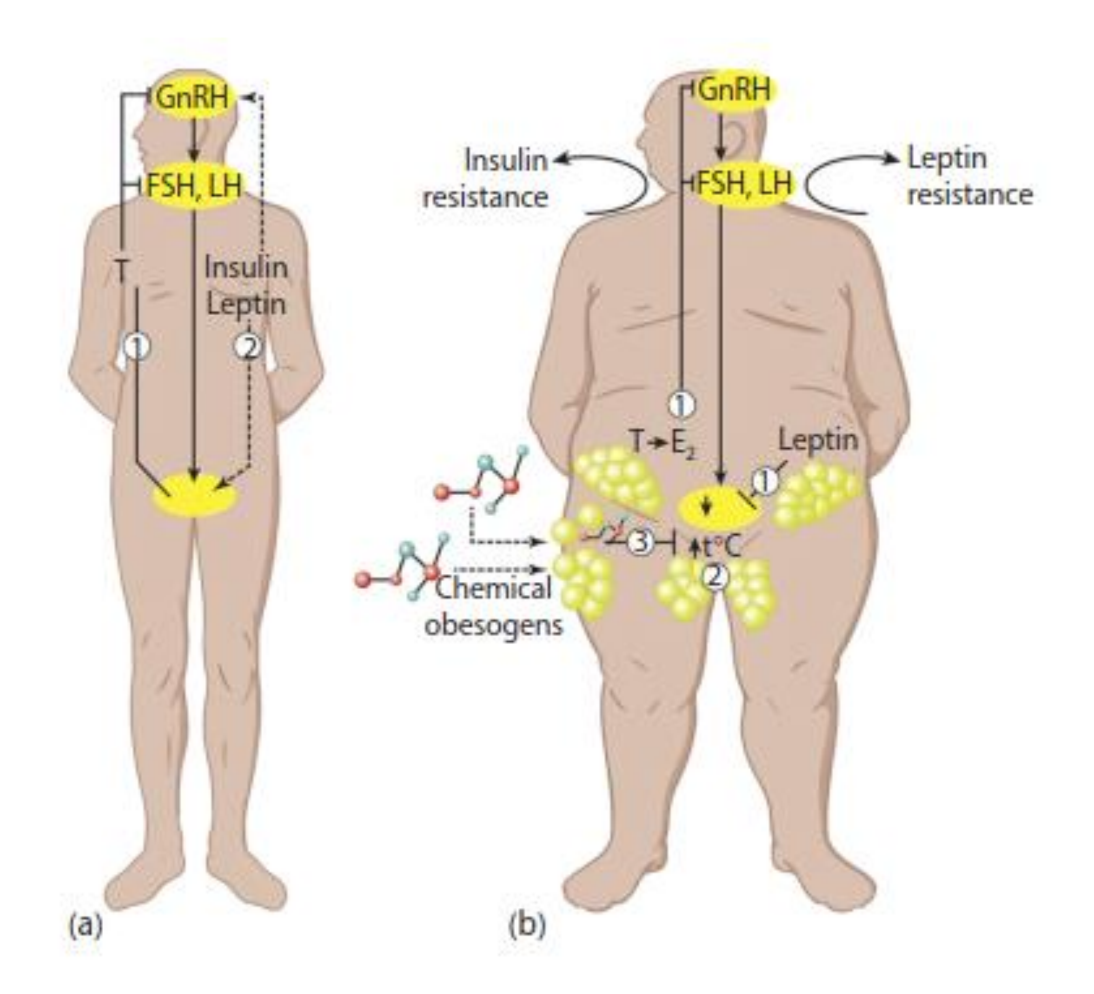
- وعبر التحليل التلوي المرتبط بتشخيص العقم عند الذكور، تمت ملاحظة عدد كبير من المتغيرات التي لا تزال بحاجة إلى أن يتم أخذها بعين الاعتبار للتخفيف من التضارب في البيانات الوبائية حول كيفية تأثير الوزن على الوظيفة التكاثرية للذكور.
- على الرغم من نقص المعلومات المترابطة ، تم الإبلاغ عن انخفاض إجمالي في عدد الحيوانات المنوية على نطاق عالمي خلال العقود القليلة الماضية.
- من ناحية أخرى، ارتفع انتشار السمنة خلال العقود القليلة الماضية، حيث تضاعف انتشارها ثلاث مرات بين الرجال في سن الإنجاب.
- وقد حدثت هذه الزيادة بالتزامن مع الإبلاغ عن زيادة في العقم لدى الذكور.
- وفقًا لمراجعة منهجية شملت 115158 من الذكور ، ارتبطت السمنة لدى الأب بانخفاض قدرة الذكور على الإنجاب ، وكان لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة نسبة أكبر لوجود خلل في الحيوانات المنوية، بما في ذلك تشدف الـDNA ، وتغير الشكل ، وكمون غشاء المتقدرات.
- بالنسبة للأفراد الذين يقعون تحت النطاق الطبيعي لمؤشر كتلة الجسم ، فإن الدراسات قليلة ، ولكن لوحظ انخفاض في تركيز الحيوانات المنوية في أولئك الذين لديهم قيم أقل بكثير من النطاق الطبيعي لمؤشر كتلة الجسم.
- نسبة الأرجحية للأفراد الذين لديهم انخفاض في عدد الحيوانات المنوية هي 1.15 لأولئك الذين يعانون من نقص الوزن، 1.11 للوزن الزائد ، وتصل إلى 2.04 في الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة ، مقارنةً بالرجال ذوي القيم الطبيعية لمؤشر كتلة الجسم.

شروط الاستتباب:

- لإدراك كيفية تأثير BMI بحالة الخصوبة لدى الذكور، من الضروري فهم علم الغدد الصماء في الجهاز التناسلي في حالة الاستتباب.
- تعتمد آليات العمل في السبيل التكاثري على إشارات من الوطاء.
- بعد بداية سن البلوغ ، يفرز الوطاء الهرمون المطلق لموجهة الأقناد (GnRH) بشكل نبضات لتحفيز إنتاج النطاف .
- تعمل GnRH كإشارة ، محرضة النخامى الأمامية على إنتاج وإطلاق الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون الملوتن LH في الدم.
- يصل FSH و LH إلى الخلايا داخل الغدد التناسلية ويعملان على خلايا

سيرتولي وخلايا لايديغ ، على التوالي.

- تساعد هذه الخلايا على إنتاج الحيوانات المنوية وتكوين الستيروئيدات.
- يُعرف هذا التتالي بمحور وطاء - نخامى - أقناد (HPG) ويعمل بالتلقيم الراجع السلبي.
- عندما يكون هناك خلل في الاستتباب ، كما هو الحال في أولئك الذين يعانون من تقلبات الوزن ، فإن حلقة التلقيم الراجع السلبي تتعطل.
- على وجه التحديد ، أظهر الأفراد الذين يعانون من نقص الوزن علامات خطر مرتفع لكن ليس مهماً بالضرورة لوجود عدد غير طبيعي من الحيوانات المنوية ، وثبت أن الذكور الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة لديهم مخاطر أعلى للإصابة بنقص النطاف أو فقد النطاف مقارنة بنظرائهم السليمين.
- وبالتالي ، فإن الاختلافات في مؤشر كتلة الجسم لها تأثير على خصوبة الذكور.



الشكل 6.1: (a ، b) تسلط هذه الصورة الضوء على التأثير على الأنسولين واللبتين الذي يحدث في الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن المفرطة.

تأثير السمنة:

- يكمن جوهر سبب العقم عند الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة في خلل التنظيم الهرموني.
- نتيجة لذلك ، عندما تكون هناك زيادة الوزن زائدة لدى الفرد ، يمكن التفكير بقصور الغدد التناسلية الثانوي لنقص موجهة الغدد التناسلية.
- حوالي 40% من أولئك الذين يعانون من السمنة المفرطة (مؤشر كتلة الجسم أكبر من 30 كغ / م^2) يعانون من انخفاض تراكيز هرمون التستوستيرون في الدم، والتي تعكس السمنة لدى الذكور المرتبطة بقصور الغدد التناسلية الثانوي.
- وبالمثل ، عندما يكون هناك نقص حاد في الوزن ، يمكن أن يبدأ الذكور في الشعور بأعراض قلة النشاط الجنسي ، وضعف الانتصاب ، والقذف.

الخلل في تنظيم الجهاز الصماوي:

أصبح الإجهاد والخلل في تنظيم الجهاز الغدي الصماوي لدى الأفراد ذوي قيم BMI غير طبيعية نتيجة معروفة.

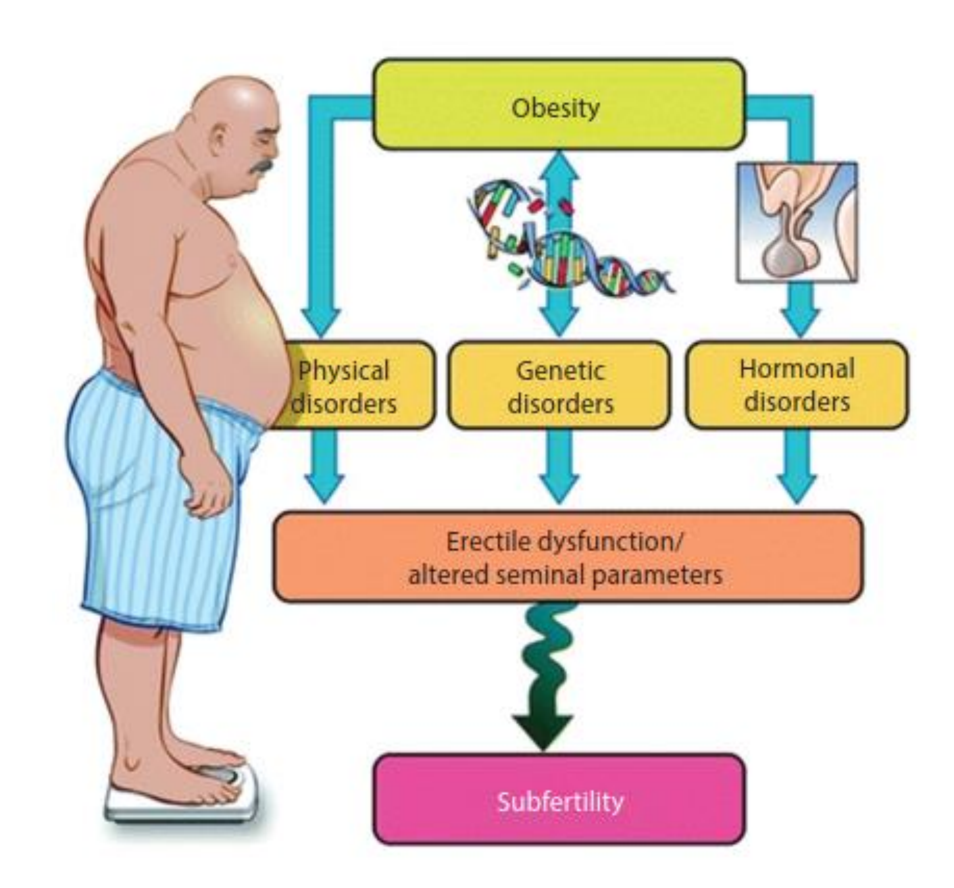
1. إنهبين B:

جهازياً. تتسبب الآليات المرتبطة بالسمنة في إرسال تلقيم راجع سلبي إلى الوطاء، مما يؤدي إلى تأثير راجع على مستوى الخصية.

إنهيبين B هو هرمون قندي، وهو علامة واسمة لتكوين الحيوانات المنوية ، وانخفاض مستويات هذا الهرمون في مصل الدم يشير إلى إنتاج غير طبيعي للحيوانات المنوية.

أظهرت الدراسات الحديثة أن الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة يظهرون مستويات منخفضة من هذا الإنزيم ، وهذا التغيير يؤدي إلى تقليل التلقيم الراجع السلبي على المحور الوطائي.

يعمل Inhibin B على تثبيط إنتاج FSH وإطلاقه ؛ مثل هذا التأثير قد يؤثر سلباً على وظيفة خلية سيرتولي وإنتاج الحيوانات المنوية.



الشكل 6.2: كما هو مبين في الرسم البياني ، يمكن أن تنشأ السمنة من خلال آليات مختلفة ، مما يزيد من خطر ضعف الانتصاب والمعايير المتغيرة التي تميز العقم عند الذكور.

2. فعالية الأروماتاز:

في الأفراد الذين لديهم قيم BMI تشير إلى أنهم رجال يعانون من زيادة الوزن أو السمنة ، لوحظ انخفاض في هرمون التستوستيرون وزيادة في هرمون الاستروجين. يرجع ذلك إلى الأروماتاز ، وهو إنزيم سيتوكروم p450 موجود في الخصيتين والدماغ والأنسجة الدهنية.

في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة ، تزداد مستويات الأروماتاز ويتم تحفيز تحويل كميات عالية من هرمون التستوستيرون إلى استراديول.

هذا يطلق إشارة تلقيم راجع سلبي، حيث يقلل الاستراديول من إفراز الغدة النخامية لموجهات الغدد التناسلية، مما يؤثر في نهاية المطاف على تكوين النطاف.

3. الهرمونات الدهنية:

بالإضافة إلى خلل التستوستيرون المرتبط بالإستروجين ، يتم أيضًا منع الهرمونات في النسيج الدهني والأمعاء ، واللبتين ، والجريلين ، على التوالي ، من العمل بانتظام. على الرغم من أن اللبتين ينشأ من جين Ob الموجود في الأنسجة الدهنية البيضاء ، هو هرمون رئيسي في تنظيم وظيفة الجهاز الصماوي العصبي والتناسلي ، وتأثيره على وظائف الغدد التناسلية يحدث عبر مسارين: الآلية المباشرة تحدث عبر الحاجز الدموي الخصيوي، ويحدث المسار غير المباشر بالتواصل مع الجهاز الصماوي العصبي المركزي. أشارت دراسات عديدة إلى أن اللبتين هو المؤشر الهرموني الأكثر فعالية فعالية لوظيفة الأندروجين، ويثبط وظيفة التستوستيرون في خلايا لايديغ. الليبتين مادة محركة للشحم تؤثر بشكل أساسي على الشبع.

في المستويات المثلى، الليبتين يحفز إطلاق GnRH، بينما قد يكون للمستويات المفرطة من اللبتين التي غالباً ما تكون في الرجال الذين يعانون من السمنة تأثيراً معاكساً لGnRH. نظرية أخرى تقترح أن الرجال البدينين يفقدون الحساسية النسيجية تجاه اللبتين.

ترتبط مستوياته بشكل طردي مع BMI، وهو ما يفسر سبب كون الأفراد البدينين أقل حساسية لتأثيرات اللبتين.

تم تحليل نتائج دراسة أجريت على 122 شخصاً بديناً ، تم تصنيفهم إلى رجال ذوي خصوبة طبيعية (n = 42)، ورجال يعانون من العقم (n = 80) تم اكتشافهم من خلال مستويات هرمون المصل ، وأشارت النتائج إلى أن كلا من BMI وقيم اللبتين في الدم كانت أعلى بشكل ملحوظ في الأفراد البدينين المصابين بالعقم مقارنة بالرجال البدينين لكن مع خصوبة طبيعية. علاوة على ذلك ، للبتين المصل ارتباط عكسي بتركيز النطاف وحركتها وهرمون التستوستيرون في الدم.

أشارت العديد من الدراسات إلى أن اللبتين هو المؤشر الهرموني الأكثر فاعلية لوظيفة الأندروجين ، ويثبط وظيفة هرمون التستوستيرون في خلايا لايديغ. تأثير الغريلين ، على عكس تأثير اللبتين ، يؤثر فقط على الغدد التناسلية.

ينظم تكوين النطاف عن طريق زيادة تنظيم مسارات موت الخلايا المبرمج والمسارات التكاثرية في الخلايا الجنسية. يمكن أن يقلل من تواتر نبض GnRH، ويعمل بشكل مباشر على مستوى الغدة النخامية ، وبالتالي يقلل إفراز FSH و LH.

وعلى الرغم من إنتاجه في المعدة، لديه مستقبلات في الوطاء والغدة النخامية والخصية.

ولأن الغريلين يلعب دوراً مهماً في تكوين الستيروئيدات الجنسية ، إذا كان هناك تضارب في وظيفة الغريلين ، كما في السمنة ، فإن إفراز هرمون التستوستيرون سينخفض .

4. التستوستيرون:

كانت هناك أدلة قوية على وجود علاقة عكسية بين هرمون التستوستيرون ومؤشر كتلة الجسم لدى الأفراد من مجموعات سكانية وأعمار ومؤشرات كتلة جسم مختلفة. زيادة الوزن لدى الرجال يؤثر على الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية ويقلل هرمون التستوستيرون. يلعب هرمون التستوستيرون، جنباً إلى جنب مع FSH، دوراً رئيسياً في تكوين النطاف، لذا فإن عدم التوازن في محور HPG (الوطائي النخامي القندي)، كما في السمنة، يؤدي إلى تغيير معاملات السائل المنوي. وذلك مدعوم بالنتائج المأخوذة من بحث تم إجراؤه على عدد كبير من الرجال الدنماركيين وأظهرت أن كلاً من انخفاض وارتفاع قيم مؤشر كتلة الجسم ترتبط بانخفاض جودة الحيوانات المنوية، خاصةً بسبب الهرمونات مثل انخفاض التستوستيرون في مثل هذه الحالات.

توزيع الوزن:

يعتبر توزيع وزن الجسم أيضاً عاملاً مهماً يجب مراعاته فيما يتعلق بتكوين الحيوانات المنوية.

على وجه التحديد، يمكن أن تكون دهون البطن مؤشراً فعالاً في تقييم مخاطر العقم، كما يتضح من دراسة أظهرت أن السمنة المركزية، المحددة من خلال محيط الخصر مرتفع القيمة، تؤثر سلباً على تركيز الحيوانات المنوية وإجمالي عدد الحيوانات المنوية المتحركة. تعمل الأنسجة الدهنية عن طريق تلقي الإشارات الهرمونية من الجهاز العصبي المركزي وإفراز العوامل التي تؤثر على استقلاب القشرانيات السكرية والستيروئيدات الجنسية. نظراً لوجود ارتباط أقوى بين الأنسجة الدهنية الحشوية (على عكس الأنسجة الدهنية تحت الجلد) والاضطرابات الأيضية، فمن المهم ملاحظة أن الرجال أكثر عرضة لتوزع الدهون في منطقة البطن. بالإضافة إلى ذلك، تحتوي الدهون الحشوية على كمية كبيرة من الأنسولين ومستقبلات الأندروجين، وبالتالي، فإن الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين لديهم تركيز أكبر من

دهون البطن يكونون أكثر مقاومة للأنسولين من أولئك الذين لديهم توزع أكثر تنوعاً للدهون. تبين أن انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون يرتبط بمقاومة الأنسولين والسمنة، مما يدل على التأثير المستقل لمقاومة الأنسولين على إنتاج هرمون التستوستيرون، ونتيجة لذلك، يمكن أن تؤدي مقاومة الأنسولين إلى قصور الغدد التناسلية الثانوي.

بصرف النظر عن تأثير ترسب الدهون في البطن، فإن تراكم الدهون في كيس الصفن يؤدي إلى ارتفاع درجة حرارة الخصية، وهذا، بالإضافة إلى تراكم جزيئات دهنية قابلة للذوبان من الاضطرابات الصماوية في الخصية، يساهم في تكوين نطاف معيبة. ويرجع ذلك إلى أن درجة الحرارة المنخفضة أمر ضروري لحدوث تكوين طبيعي للحيوانات المنوية، كما أن زيادة محتوى الدهون يرتبط بارتفاع درجة حرارة كيس الصفن. كما تزداد بدانة كيس الصفن مع زيادة الوزن، مما يؤدي إلى ارتفاع حرارة الخصية والإجهاد التأكسدي. وقد لوحظ أن كلاهما يثبط تكوين الحيوانات المنوية ولهما تأثيرات ضارة على تركيز الحيوانات المنوية وحركتها، وسلامة الحمض النووي، وتفاعل الحيوانات المنوية مع البويضات.

أنواع الأكسجين التفاعلية:

يبدو أن ترسب الدهون الحشوية الزائدة هو مؤشر أفضل (من مؤشر كتلة الجسم) حول تطور نمط استقلابي غير طبيعي. تتراكم السموم البيئية المحبة للدهون في جميع أنحاء الجسم، والبربخ كونه واحداً من المواقع البدئية للعقم المرتبط بالدهون. تساهم الأديبوكينات التي يتم إطلاقها من الخلايا الشحمية في الأنسجة الدهنية في تقليل إمكانية الخصوبة. يرتبط أيضاً زيادة الإجهاد التأكسدي بترسب الدهون الحشوية، والذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتلف النطاف الذي يُلاحظ في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة. تم إثبات أن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) تحفز التغيرات غير المرغوب فيها في غشاء ونواة النطاف، مما يؤدي إلى تلف الحمض النووي. في دراسة أجريت على 81 رجلاً التغيرات في الإجهاد التأكسدي في النطاف فيما يتعلق بمؤشر كتلة الجسم، أظهرت النتائج وجود علاقة طردية بين المتغيرين. ولكن لم يكن هناك ارتباط مع انخفاض سلامة الحمض النووي للحيوانات المنوية أو حركتها. مما يطرح فكرة أن توليد أنواع الأكسجين التفاعلية لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة قد يكون ضئيلًا.

خلل التنظيم في الأفراد الذين يعانون من نقص الوزن:

يمكن تصنيف الأفراد في فئة نقص الوزن نتيجة لأسباب مختلفة. مثلما يؤثر الوزن الزائد سلباً على خصوبة الرجال، فإن الجانب الآخر له أيضاً آثار ضارة. يمكن أن يحدث فقدان الوزن الشديد نتيجة لمضاعفات مختلفة، تتراوح من الارتباط بالمرض إلى نقص الطاقة.

فرط نشاط الغدة الدرقية:

1. عدم التوازن الهرموني:

فرط نشاط الغدة الدرقية هو اضطراب ينتج عنه فرط في الهرمون الدرقي.

له ارتباط مع قلة النطاف، والتشكل غير الطبيعي لها، والعقم عند الرجال، ويقدم مثالًا على كيفية تأثير محور الغدة النخامية - الغدة الدرقية على محور HPG.

تؤدي الزيادة في التستوسترون، التي تُلاحظ في فرط نشاط الغدة الدرقية، إلى ظهور تلقيم راجع سلبي يتم فيها تقليل إنتاج GNRH وإطلاقه، مما يؤثر في محور HPG.

إن الأبحاث حول تأثير فرط الغدة الدرقية على جودة السائل المنوي قليلة نوعاً ما، ولكن من بين الدراسات التي أجريت، أشارت معظم البيانات إلى وجود معاملات منوية غير طبيعية، ولا سيما في حركية النطاف.

علاوة على ذلك، ولأسباب غير واضحة تماماً، تم ربط فرط نشاط الغدة الدرقية بضعف الانتصاب وسرعة القذف، بالإضافة إلى زيادة إفراز هرمون الاستروجين.

2. الإجهاد التأكسدي:

علاوة على ذلك، هناك تكهنات بأن فرط نشاط الغدة الدرقية يؤثر على الخصوبة عن طريق الإجهاد التأكسدي. يؤدي التنفس المتقدري المعزز الذي يميّز حالة فرط نشاط الغدة الدرقية إلى زيادة كمية ROS، مما يؤدي إلى زيادة حساسية للخصية. يؤثر الضرر الذي يلحقه الإجهاد التأكسدي بالنطاف على قدرتها التلقيحية ووظائف تفاعل الجسيم الطرفي، مما يتسبب في فقدان حركيتها. وفقاً لهذا، وجدت دراسة حديثة أجريت على ثلاثة ذكور يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية أن الأفراد يعانون من قلة النطاف وانخفاض حركيتها.

3. قصور الغدد التناسلية الناجم عن التمرين:

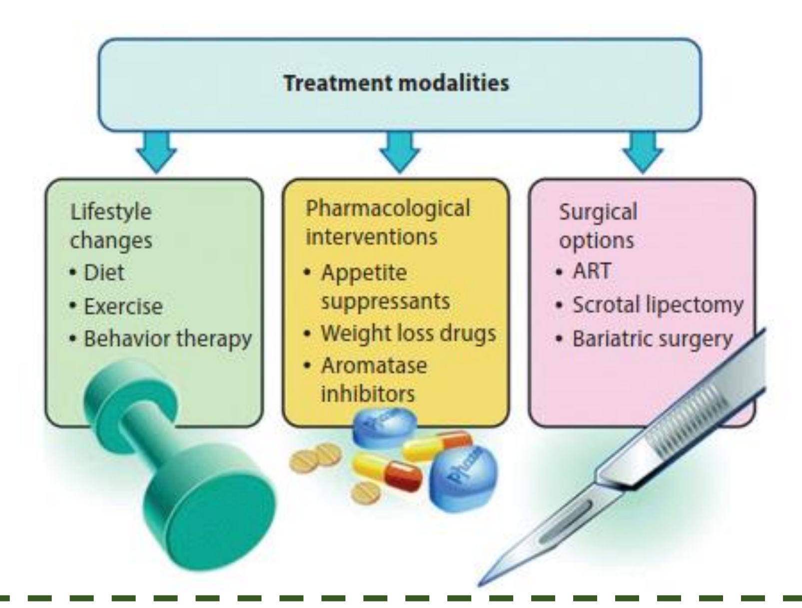
تلعب التدريبات الرياضية القاسية أيضاً دوراً في قصور الغدد التناسلية الثانوي، مما يؤثر على الملامح الطبيعية للسائل المنوي. ويدعم ذلك الدراسات التي تسلط الضوء على انتشار التجارب التي تربط النشاط البدني الشديد بتدهور الخصائص المنوية. على وجه التحديد، لوحظت حالات قصور الغدد التناسلية في نظم التدريب التي تتكون من الجري أو ركوب الدراجة لأكثر من 10 ساعات في الأسبوع. يؤدي هذا التدريب المجهد لدى الرجال إلى انخفاض في إجمالي هرمون التستوستيرون، مما يغير نشاط GnRH وبالتالي إطلاق موجهة الغدد التناسلية من الغدة النخامية. في مراجعة أجريت على تأثير النشاط البدني على القدرة الإنجابية للذكور، وجد أن التمرين يمكن أن يكون له آثار مفيدة أو ضارة اعتماداً على معايير معينة مثل الشدة والمقدار. شوهدت تغييرات في كثافة النطاف، وحركتها، ومورفولوجيتها في عدائي التحمل على عكس رياضيي المقاومة. من ناحية أخرى، أشارت دراسات أخرى إلى وجود تأثير سلبي أو ضئيل على معاملات النطاف نتيجة الإفراط في التدريب.

بالإضافة إلى ذلك، وجدت دراسة قيمت أنواع الأكسجين التفاعلية في البلازما المنوية لنخبة من الرياضيين والرجال النشيطين للترفيه فقط أن المجموعة الأخيرة كانت تحتوي على مستويات أعلى بكثير من دهون الجسم، وقدرة إجمالية أعلى لمضادات الأكسدة، وفوق الأكسيد المنوي، وكذلك مستويات أقل من ROS وتحطيم الDNA المنوي. وهذا يشير إلى أن النطاف من نخبة الرياضيين قد تكون أكثر عرضة لتلف الحمض النووي الناتج عن الإجهاد التأكسدي، ونتيجة لذلك، العقم.

العلاج:

مشاكل العقم المرتبطة بالسمنة عند الذكور هي فقدان الوزن عن طريق النشاط البدني وتعديلات النظام الغذائي، أو الإجراءات الجراحية، أو الأدوية المثبطة للأروماتاز (الشكل 6.3).

على الرغم من وجود نقص في البيانات حول التأثير طويل الأمد لعلاج الرجال البدينين المصابين بالعقم، لوحظ تحسن ملحوظ على المدى القصير فيما يتعلق بتكوين النطاف والمستويات الهرمونية.



الشكل 6.3: اعتماداً على المسببات ، يمكن علاج العقم الناجم عن السمنة من خلال التركيز على تغييرات نمط الحياة أو التدخلات الدوائية أو الخيارات الجراحية.

ART ، تقنيات الإخصاب المساعد.

الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن / السمنة:

1. النظام الغذائي والتمارين الرياضية:

قد يكون للنظام الغذائي لدى الذكر تأثير على خصوبته لأن بعض العناصر الغذائية ترتبط بتحسين جودة السائل المنوي، وعلى هذا النحو، فإن نظام طبيعي لفقدان الوزن يتكون من توازن صحي للأطعمة المغذية إلى جانب نمط حياة نشيط سيؤدي إلى إعادة التوازن في خلل الهرمونات الناجم عن السمنة.

2. جراحة البدانة العلاجية:

عند مقارنتها بخطط العلاج الأخرى، ترتبط جراحة علاج البدانة بأكبر إمكانية لفقدان الوزن وقد أظهرت تحسناً في المستوى الإجمالي لهرمون التستوستيرون بالإضافة إلى انخفاض مستويات الاستراديول. تظهر حالات معينة معطيات متناقضة فيما يتعلق بتأثير الإجراءات الجراحية على جودة السائل المنوي. على سبيل المثال، لاحظت إحدى التجارب مجموعة صغيرة من الرجال المصابين بالسمنة المفرطة والذين خضعوا لعملية مجازة معدية، بالإضافة إلى انخفاض مؤشر كتلة الجسم، أظهر هؤلاء الأفراد مستويات طبيعية أكثر من هرمون التستوستيرون الكلي و FSH.

في تحليل تم إجراؤه على الأفراد الذين خضعوا للمجازة المعدية بعد تعرضهم لقصور الغدد التناسلية الثانوي، أشار تحليل السائل المنوي إلى أن الأفراد فقدوا النطاف بعد الجراحة مع توقف كامل لتكوينها على الرغم من أن مستويات الأندروجين كانت تبدو معيارية. اقترح المؤلفون أن فقد النطاف قد يكون ناتجاً عن نقص التغذية الذي يحدث بعد الجراحة. أفادت دراسات أخرى عن تفاقم سوء معاملات السائل المنوي بين 3 و 18 شهراً بعد جراحة علاج البدانة مع عودة النطاف إلى وضعها الطبيعي بعد 24 شهراً تقريباً. كانت مثل هذه النتائج ضارة أثناء محاولات الإخصاب المساعد وسلطت الضوء على شذوذات التغذية والكهارل المرتبطة بإجراءات المجازة المعدية. ومع ذلك، في دراسة مستقبلية أجريت على تأثير جراحة علاج البدانة، أظهرت معايير السائل المنوي لدى المرضى علامات لنتائج إيجابية بعد الجراحة، ولم تكن هذه النتائج ذات دلالة إحصائية وتعكس الحاجة إلى إجراء المزيد من الاختبارات لتحليل السائل المنوي للمرضى قبل وبعد العلاج. شوهدت زيادة ذات دلالة إحصائية بعد 12 شهراً من العملية في تركيز النطاف للأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين يعانون من فقد النطاف أو قلة عددها قبل الجراحة. والسبب في وجود مثل هذه التناقضات هو أن الدراسات التي تم تقريرها سابقاً كانت في الغالب سلسلة حالات، ولا تمثل النزعة الطبية العامة.

3. الأدوية:

بصرف النظر عن الإجراءات الجراحية، فإن سبب الاعتقاد بأن مثبطات الأروماتاز هي خيارات علاج فعالة يرجع إلى نشاطها الأنزيمي فيما يتعلق بمستويات هرمون التستوستيرون والإستروجين. تستخدم مثبطات الأروماتاز لعلاج الرجال المصابين بالعقم والذين لديهم نسب غير طبيعية من هرمون التستوستيرون إلى الإستروجين. في الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة، أدى العلاج ببعض المثبطات، تيستولاكتون، ليتروزول، وأناستروزول، إلى زيادة LH والتستوستيرون الكلي مع انخفاض كمية الاستراديول. على الرغم من أن الدراسة لم تذكر ما إذا كان يوجد أو لا يوجد ارتباط بالعقم، فإن التغيرات في المستويات الهرمونية تشير إلى أنه قد يكون هناك ارتباط. في دراسة أخرى اختارت تقييم الخصوبة بعد استخدام هرمون التستولاكتون، أظهر الرجال البدينون قليلو النطاف علامات تحسن تركيز النطاف وحركتها وعددها، لكن الرجال الذين يعانون من فقد النطاف مع مستويات منخفضة من هرمون

التستوستيرون إلى الاستراديول، لم يكن لديهم مثل هذا التحسن. أدى علاج الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة والعقم باستخدام أناستروزول إلى تحسن أفضل في تركيز استراديول المصل وكذلك نسب التستوستيرون إلى الاستراديول من مثبطات الأروماتاز الأخرى.

الأفراد الذين يعانون من نقص الوزن:

1. الأدوية:

أولئك الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الثانوي بسبب فقدان الوزن يحتاجون إلى طرق علاج مختلفة. يعتمد نوع الدواء المستخدم على مسببات فقدان الوزن. على سبيل المثال، في الأفراد الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية، فإن الأدوية المضادة للغدة الدرقية، واستئصال الغدة الدرقية، وإعطاء اليود المشع كلها خيارات علاجية. علاوة على ذلك، تم إعطاء مضادات الأكسدة مثل الميلاتونين وفيتامين E للرجال المصابين بالعقم وفرط نشاط الغدة الدرقية، وقد أظهر ذلك نتائج واعدة في تحسين جودة النطاف. العلاج باليود المشع هو خط العلاج الأول لمثل هذه الحالات عند الذكور البالغين لأن الجراحة هي الملاذ الأخير والأدوية المضادة للغدة الدرقية تعمل فقط على المدى القصير.

2. النظام الغذائي والتمارين الرياضية:

بالنسبة للرجال الذين يخضعون لأنظمة رياضية صارمة، يمكن عكس الخلل الوظيفي في الوطاء عن طريق مواجهة توازن الطاقة السلبية الذي حدث بسبب ارتفاع الطلب على الطاقة لنسبة استهلاك الطاقة الغذائية.

إن العودة إلى نظام غذائي متوازن أفضل وممارسة روتينية أكثر اعتدالاً من شأنه أن يكون وسيلة مثالية لزيادة حركية النطاف وتشكلها مع التخفيف من تلف الحمض النووي للنطاف وتوليد ROS.

الخلاصة:

أصبح العقم مشكلة منتشرة بشكل متزايد، ويعتقد أن العامل الذكوري يلعب دوراً في حوالي 40٪ - 50٪ من الأزواج الذين يعانون من مثل هذه المشاكل.

وقد حدث هذا الارتفاع في العقم في نفس الوقت تقريباً الذي انتشرت فيه

السمنة، مما يدل على وجود ارتباط محتمل بين هذين العاملين.

على الرغم من أن حالات فقدان الوزن الشديد المرتبطة بالعقم أقل توثيقاً، فقد بحثت المزيد من الدراسات في العلاقة بين مؤشر كتلة الجسم وعقم الذكور لفهم كيفية تأثير تقلبات الوزن على النظام التنظيمي الهرموني الذي يحفز تكوين النطاف.

في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مؤشر كتلة الجسم، هناك انخفاض في مستويات الأندروجين.

على مستوى الوطاء، يكون إطلاق GNRH غير منظماً، مما يؤدي إلى اختلاف نبضات LH و FSH والتداخل مع إطلاق الهرمونات الجنسية الضرورية لنضج النطاف.

يحدث ارتفاع في مستويات الاستراديول يساعد على خفض هرمون التستوستيرون.

بالإضافة إلى خلل التنظيم الهرموني، وجد أنه من الأهمية بمكان دراسة توزع الوزن الفعلي لدهون الجسم.

وذلك لأن تركيز الأنسجة الدهنية في منطقة البطن يرتبط بزيادة درجة حرارة كيس الصفن وتدفق الأديبوكينات المولدة لـ ROS.

اضطرابات الغدد الصماء تظهر عند الأفراد الذين لديهم قيم مؤشر كتلة الجسم أقل من النطاق الطبيعي، ونتيجة لذلك، يمكن أن ينشأ العقم عند الذكور من فقدان الوزن الشديد الناتج عن حالات مثل فرط نشاط الغدة الدرقية أو النشاط البدني المكثف.

تتركز خيارات العلاج للأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة على إنقاص الوزن بقصد أن خفض مؤشر كتلة الجسم سيؤدي إلى منع الهرمونات المختلفة من دعم أو عكس بعض التأثيرات على تكوين النطاف.

بالنسبة لأولئك الذين لديهم قيم مؤشر كتلة الجسم منخفضة للغاية، يختلف العلاج حسب المسببات؛ في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية، يحدث التنظيم الهرموني عن طريق إعطاء اليود المشع، أو الأدوية المضادة للغدة الدرقية، أو استئصال الغدة الدرقية، ولقصور الغدد التناسلية الثانوي الذي ينشأ عن التمارين الرياضية المكثفة يوصى باتباع نظام غذائي سليم ونظام نشاط بدني أكثر اعتدالاً.

على الرغم من تحقيق خطوات واسعة على مدى العقود القليلة الماضية فيما يتعلق بنشر المعلومات حول عقم الذكور المرتبط بمؤشر كتلة الجسم، لا يزال هناك مجال واسع لمزيد من المعلومات.

التوجه المستقبلي:

تنبع إحدى الثغرات في المعرفة فيما يتعلق بهذا الموضوع من استخدام مؤشر كتلة الجسم كمعايير أساسية لقياس وتمييز الأفراد في فئات مختلفة.

وذلك لأن مؤشر كتلة الجسم غير دقيق في التمييز بين تكوين الأجسام وتوزيع الدهون في الجسم.

إن الأسلوب الأنسب للتصنيف هو استخدام محيط الخصر بالتزامن مع مؤشر كتلة الجسم.

بدأت الدراسات بالفعل في القيام بذلك، لكن يجب أن يصبح ذلك معياراً.

يجب أن تكون أحجام العينات في الدراسات البحثية أكثر دلالة على السكان، بحيث يمكن استخلاص المزيد من الأدلة المؤكدة من البيانات؛ سيسمح هذا للأفراد بتحديد أسباب العقم فيما يتعلق بتقلبات الوزن وسيوضح فوائد بعض خطط العلاج بشكل أكثر دقة.

بالإضافة إلى ذلك، هناك فرق بين كمية المعلومات القابلة لإعادة التوثيق عن خصوبة الذكور فيما يتعلق بمؤشر كتلة الجسم الزائد جداً مقابل مؤشر كتلة الجسم المنخفض للغاية.

على الرغم من دراسة خلل التنظيم الهرموني فيما يتعلق بالتمارين الشديدة، إلا أن هناك تركيزاً أقل بكثير على تأثيرهت على تكوين النطاف ؛ نتيجة لذلك، من الضروري إجراء مزيد من الاستقصاءات لتحديد كيفية تأثير التغيرات الهرمونية والمني على خصوبة الذكور.

بالإضافة إلى ذلك، أجريت الدراسات التي تم نشرها في مطلع القرن الحالي، لذلك يجب إجراء المزيد من الأبحاث للتأكد من أن المعلومات لا تزال صحيحة وثابتة.

فيما يتعلق باختلال توازن الهرمونات كما يظهر في الرياضيين، قد يكون هناك بعض المتغيرات المحيرة التي لم تؤخذ في الاعتبار في وقت البحث ؛ على سبيل المثال، قد يكون استخدام الستيرويدات الابتنائية وتعاطيها شائعاً لدى بعض الرياضيين، مما قد يؤثر بالتأكيد على إنتاج هرمون التستوستيرون ووظيفته.

تحذير آخر هو أن الرياضيين النخبة يلتزمون عموماً بالرياضات الخاصة بهم قبل سن البلوغ، لذلك من الصعب تحديد عتبة معينة يصبح عندها التدريب ضاراً لأن هؤلاء الأفراد كانوا يتدربون لسنوات عديدة.

7

دور أذية DNA النطاف في تقييم العقم عند الذكور

Saradha Baskaran, Chak-Lam Cho, and Ashok Agarwal

مقدمة:

تطور العقم كمشكلة صحية عالمية تؤثر على 15٪ من الأزواج في جميع أنحاء العالم، حيث يساهم عامل الذكور في 50٪ من جميع حالات العقم ١. على الرغم من أن تحليل السائل المنوي التقليدي (SA) هو الممارسة الأساسية لتقييم حالة خصوبة الذكور، إلا إنه مؤشر ضعيف للنتائج الإنجابية ٢. من خلال توسيع المعرفة حول بيولوجيا خلايا النطاف والبحث المكثف حول تقنيات اختبار النطاف، وتم التعرف على أن تلف الحمض النووي للنطاف يلعب دورًا حتمياً في الفيزيولوجيا المرضية لعقم الذكور ٣. البروتامين المرتبط بالحمض النووي للنطفة يفرض حالة مُحكمة ويضمن الحماية من التلف أثناء انتقالها عبر الجهاز التناسلي الأنثوي. حيث يعتمد الإخصاب الناجح، النمو الصحي للجنين، الإنغراس والحمل بشكل كبير على سلامة الحمض النووي للنطاف ٤.

تقييم سلامة جينوم النطاف له آثار سريرية مهمة لأن النطاف ذات الحمض النووي التالف قد يكون لها عواقب سلبية على النسل بسبب انتقال الجينوم المعيب من الأب ٥.

وقد تم الإبلاغ عن أن مؤشر تجزئة الحمض النووي للنطاف (DFI) يؤثر على احتمالية الحمل، إما بشكل طبيعي أو عن طريق تقنية الإنجاب المساعدة (ART) ٦،٧.

وعلى وجه الخصوص، تم الإبلاغ عن حدوث زيادة في تجزئة الحمض النووي للنطاف (SDF) في الشركاء الذكور ذوي النطاف السوي للأزواج الذين يعانون من فقدان الحمل المتكرر غير المبرر ٨.

هذا يشير إلى عدم كفاية التقييم القياسي في تقييم الأمشاج الذكرية، مما أثار اهتماماً خاصاً بين المتخصصين في الإنجاب. مهدت قيود تحليل السائل المنوي SA القياسية وضرورة معالجة العقم مجهول السبب الطريق للفائدة السريرية لتقييم SDF. ولا توصي الجمعيات المهنية عموماً بالتطبيق الروتيني لاختبار SDF٩.

ومع ذلك، فقد تم الاعتراف بأهمية اختبار SDF في أحدث إرشادات الجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM)، والجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية (AUA)، والجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) حول العقم عند الذكور ١٠،١١.

تقدم إرشادات الممارسة السريرية الحديثة (CPG) التي نشرتها جمعية الطب الانتقالي (STM) توصيات لاختبار SDF في سيناريوهات سريرية مختلفة ١٢.

يستعرض هذا الفصل (أ) الأصل والعوامل التي تسهم في تلف الحمض النووي للنطاف؛ (ب) الأساليب المستخدمة لتحليل DF ؛ (ج) الآثار السريرية ل SDF ؛ (د) توصيات CPG ل SDF ؛ اختبارات؛ و (ه) استراتيجيات لتحسين SDF.

أصل تلف الحمض النووي للنطاف:

يمكن أن ينشأ تلف الحمض النووي للنطاف أثناء الإنتاج أو النضج (تلف النطاف في الخصية) أو أثناء نقل خلايا النطاف في الجهاز التناسلي الذكري (تلف للنطاف بعد الخصية). يعتبر موت الخلايا المبرمج الفاشل والنضج المعيب من العوامل الداخلية، حيث يُعتقد أن الإجهاد التأكسدي هو العامل الخارجي الرئيسي الذي يساهم في تلف الحمض النووي للنطاف ١٧،١.

موت الخلايا المبرمج الفاشل: خلل في موت الخلايا المبرمج في الخصية

تكون عملية تكوين النطاف عملية معقدة تنطوي على التكاثر والانقسام المنصف والتمايز اللاحق للخلايا الإنتاشية، مما يؤدي إلى تكوين الأمشاج الذكرية. وأثناء نمو الخصية، تزداد خلايا سيرتولي تدريجياً في العدد.

في وقت لاحق تنخفض قدرتها على التكاثر وينتج عن ذلك وجود مجموعة مستقرة من خلايا سيرتولي غير المنقسمة، وهي مرحلة تتزامن مع ظهور الخلايا المنوية الأولية ١٣.

على العكس من ذلك، تتكاثر الخلايا الإنتاشية باستمرار وتتمايز لتصبح نطاف ناضجة.

وإن عدد الخلايا المولدة للنطاف التي يمكن أن تغذيها خلايا سيرتولي مقيد. وبذلك الحفاظ على نسبة الخلايا الإنتاشية إلى خلايا سيرتولي من خلال تكاثر النطاف والموت الخلوي المبرمج هو الجانب الرئيسي لتكوين النطاف.

خلال المراحل المختلفة لتكوين النطاف، يُفقد عدد كبير من الخلايا الإنتاشية بسبب الإفراط في الإنتاج أو الشذوذ الجيني أو التلف العرضي ١٤.

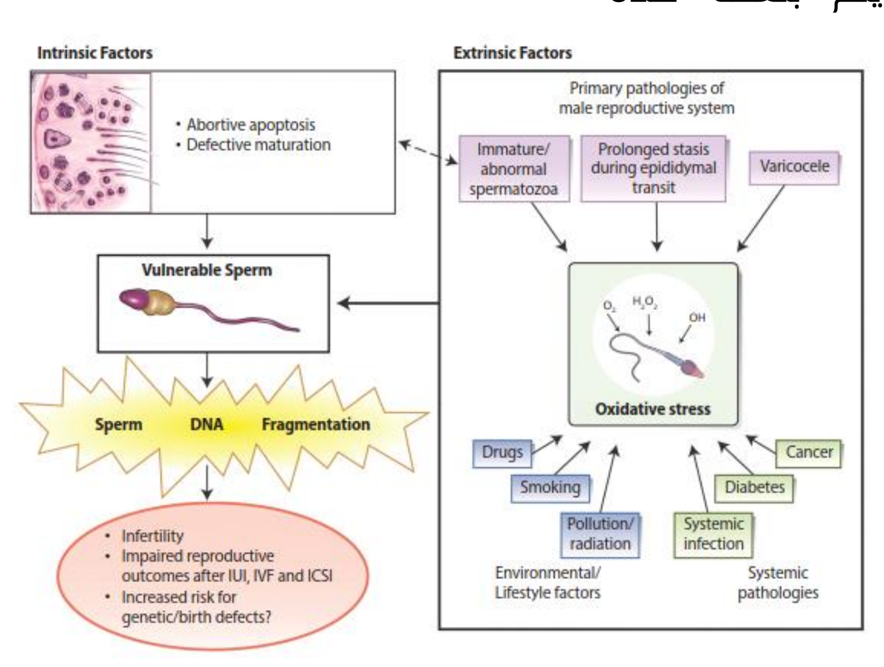
يتوسط Fas / FasL، الذي ينتمي إلى عائلة مستقبلات عامل نخر الورم - عامل نمو الأعصاب (TNF-NGF)، موت الخلايا المبرمج ويلعب دوراً حاسماً في الحفاظ على توازن الخلايا الإنتاشية ١٥.

يحدث تحريض موت الخلايا المبرمج في حوالي 50٪ - 60٪ من جميع الخلايا الإنتاشية التي تدخل الانقسام المنصف الأول. ويتم بلعمة هذه الخلايا الموسومة بعلامات موت الخلايا المبرمج (Fas) ويتم التخلص منها بكفاءة بواسطة خلايا سيرتولي ١٦.

دراسة أجراها سكاس وآخرون. أظهر زيادة في التعبير عن مستقبلات Fas في النطاف للرجال الذين يعانون من مقاييس نطاف غير طبيعية.

أدت هذه الدراسة إلى افتراض "موت الخلايا المبرمج الفاشل" الذي اقترح أن يكون أصل النطاف المجزئة من الحمض النووي خلايا إنتاشية (موجبة Fas) والتي كانت عملية موت الخلايا المبرمج في الخصية غير مكتملة ١٧.

على الرغم من أن هذه النظرية كانت مدعومة من قبل العديد من الدراسات ١٨،١٩. لم يكن الارتباط بين SDF والتعبير عن علامات الموت الخلوي المبرمج ثابتاً ٢٠. مما يشير إلى أن موت الخلايا المبرمج الفاشل وحده لا يمكن أن يفسر أصل تجزئة الحمض النووي في النطاف التي يتم قذفها.



الجدول 7.1: العوامل التي تساهم في تلف الحمض النووي للنطاف. IUI ، الحقن داخل الرحم. أطفال الأنابيب ، إخصاب في المختبر؛ IVSI ، حقن النطاف داخل الهيولى.

الخلل في عملية النضج أثناء تكون النطاف:

أثناء تكوين النطاف، يخضع جينوم الأب لتغليف دقيق يضفي بنية فريدة وضغطاً على النواة، وهو أمر بالغ الأهمية للتخصيب والتكوين الجنيني ٤.

ماكفرسون ولونجو ٢١،٢٢ اقترح الدور الذي لا غنى عنه للنوكلياز الداخلي، توبويزوميراز II، في تعبئة الكروماتين. وتشارك في المقام الأول في إنشاء وربط النكات التي تسهل البروتامين. يوفر هذا التغيير الجذري في موقع الحمض النووي التخفيف من الإجهاد الالتوائي ويساعد في إعادة تنظيم الكروماتين أثناء إزاحة الهيستونات بواسطة البروتامين. ٤،٢١ ويغير التوبوميراز II موقع الحمض النووي عن طريق إحداث كسر ثنائي الطاق وربطه اللاحق ٢٣.

يمكن أن يكون للكسر الذي لم يتم حله بسبب الفشل في عملية الارتباط بواسطة توبوميراز II عواقب سلبية على السلامة الجينية للأمشاج الذكرية.

تظهر البادئات الذاتية في الحمض النووي أثناء الانتقال من نطفة دائرية إلى نطفة ممدودة في الخصية ولكن لا يتم اكتشافها بمجرد اكتمال تعبئة الكروماتين ٢١،٢٢ لذلك، فإن وجود تكسرات شريطية داخلية في النطاف التي يتم قذفها يدل على النضج غير الكامل أثناء تكوين النطاف.

الإجهاد التأكسدي - تلف الحمض النووي للنطاف:

أظهرت العديد من الدراسات معدلات أعلى من SDF في ذيل البربخ أو القذف عند مقارنتها بالنطاف في الخصية. يشير هذا إلى الدور الرئيسي لضرر ما بعد الخصية في التحريض على إتلاف الحمض النووي للنطاف ٢٤. بناءً على بحث مكثف، يعتبر الإجهاد التأكسدي هو السبب الرئيسي لتلف الحمض النووي للنطاف بعد الخصية ٢٤،٢٦.

ينتج الإجهاد التأكسدي عندما يتجاوز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) قدرة الكسح في نظام الدفاع المضاد للأكسدة. يتسبب ROS في تلف الحمض النووي بشكل مباشر أو غير مباشر من خلال تنشيط كاسبيسات النطاف والنوكليازات الداخلية. بعد النطاف، فإن زيادة الإنتاج الداخلي لـ ROS عن طريق النطاف غير الناضجة التي تحتفظ بقطيرات السيتوبلازم هي السبب الرئيسي لتلف الحمض النووي للنطاف ٢٧.

يستهدف ROS الحمض النووي للنطاف، مما يؤدي إلى أكسدة

القاعدة، وانكسارات الخيط والكروماتين المتصالب. ارتبطت المستويات العالية من ROS في الرجال المصابين بالعقم مع SDF وضعف تعبئة الكروماتين ٢٨.

العوامل المؤثرة في تلف الحمض النووي DNA للنطاف:

من المعروف أن العديد من العوامل المسببة تؤدي لإحداث الإجهاد التأكسدي وقد ارتبطت بزيادة SDF أو ضعف سلامة الكروماتين ٢٦. وتشمل سن الأب المتقدم، والسمنة، والتدخين، واستهلاك الكحول، والعلاج الكيميائي، عدوى الجهاز التناسلي وارتفاع الحرارة والتعرض للمواد السامة البيئية ٢٦. تم تلخيص العديد من الدراسات التي تشير إلى تأثير هذه المتغيرات على تلف الحمض النووي للنطاف في الجدول [7.1] ٣٨،٢٩.

TABLE 7.1

Factors Influencing Sperm DNA Damage

Factors	References	Study Type/Subjects	Method of SDF Detection	Findings
Age	Moskovtsev et al. [35]	Cohort study 1,125 subjects 979 men between 30 and 45 years, 57 men younger than 30 years and 89 men 45 years or older.	Flow cytometry (with acridine orange)	The DFI was twice in males with age $\geq$45 when compared to those in the age group <30
	Johnson et al. [33]	Meta-analysis of 90 studies encompassing 93,839 subjects	—	Age-dependent increase in sperm DNA fragmentation
BMI	Fariello et al. [31]	Transverse study 305 men (82 eutrophic, 187 overweight, 36 obese men)	Comet assay	Higher BMI values were associated with increased DNA fragmentation.
	Dupont et al. [30]	Cohort study 330 male partners of subfertile couples from four centers	TUNEL	Higher rate of DNA fragmentation in obese men when compared with men having normal BMI
Smoking	Taha et al. [38]	Cohort study 160 healthy fertile men (80 smokers and 80 nonsmokers)	Flow cytometry (with propidium iodide staining)	Significantly higher percentage of sperm DNA fragmentation in fertile smokers, which was directly correlated with quantity and duration of cigarette smoking
	Cui et al. [29]	Cohort study 1128 (841 smokers and 287 nonsmokers) male partners of infertile couples	Acridine orange staining	Increased DNA fragmentation rates in smoking group when compared with nonsmoking group
Chemotherapy/ Radiotherapy	Paoli et al. [36]	Longitudinal study 254 testicular cancer subjects undergoing chemo- or radiotherapy	Sperm chromatin structure assay	Chemo- and radiotherapy negatively affected the sperm DNA integrity
	Ghezzi et al. [32]	Retrospective study 212 Subjects with testicular germ cell tumor undergoing chemotherapy	Acridine orange test TUNEL assay Flow-cytometric analysis	Chemotherapy altered sperm DNA integrity
Environmental toxicants	Stronati et al. [37]	Cohort study 652 adult males: Greenland (200), Sweden (166), Polish (134) and Ukrainian (152)	TUNEL assay	Exposure to PCBs alters sperm DNA integrity in European adult males
	Jurewicz et al. [34]	Cohort study 269 men attending infertility clinic	SCSA	Significant association between urinary phthalate metabolites level and sperm DNA damage

Abbreviations: BMI, body mass index; DFI, DNA fragmentation index; PCB, polychlorinated biphenyls; SCSA, sperm chromatin structure assay; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling.

طرق تحليل تلف الحمض النووي للنطاف:

يُعد تقييم تلف الحمض النووي للنطاف جزءاً أساسياً من تقييم العقم عند الذكور. أكثر أنواع تلف الحمض النووي التي يتم دراستها شيوعاً هي الانقطاعات المفردة والمزدوجة (تجزئة الحمض النووي).

وقد تم ابتكار العديد من التقنيات للكشف عن عيوب الحمض النووي. و تشمل تقييم تكسر الأشرطة من خلال دمج المسابر مباشرة في مواقع الضرر أو قياس قابلية الحمض النووي للتمسخ شكل 7.2.

في هذا القسم، يتم تصنيف فحوصات SDF بين تلك التي تقيم سلامة الحمض النووي للنطاف وتلك التي تكتشف الشذوذ في بنية كروماتين النطاف وتعبئتها. تم تلخيص طرق مختلفة لتحليل تلف الحمض النووي للنطاف في الجدول 7.2.

اختبارات سلامة الحمض النووي للنطاف:

اختبار أكريدين البرتقالي (AO):

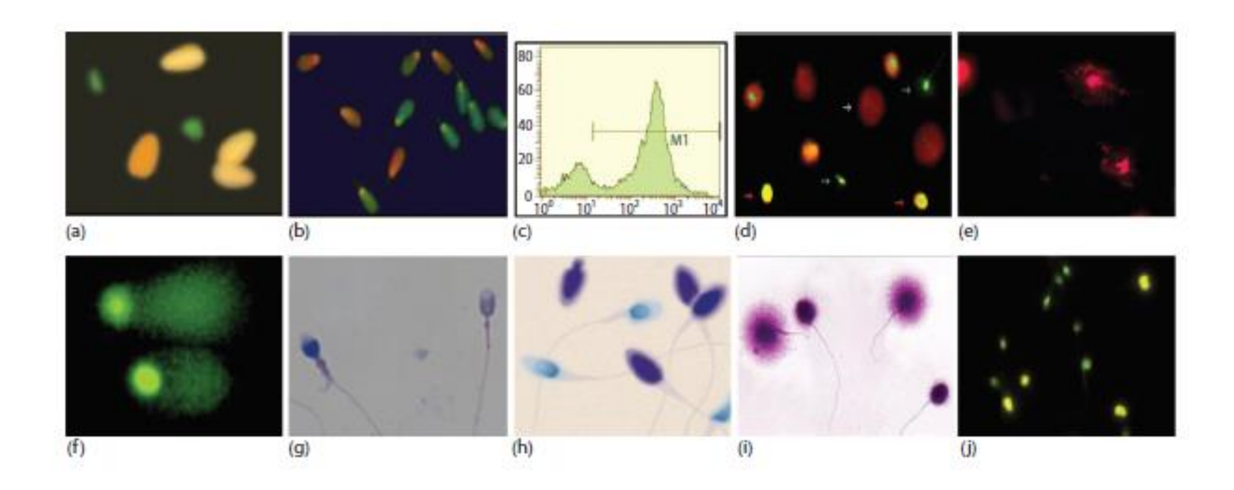
AO، فلوروكروم متغير اللون، يرتبط بالحمض النووي مزدوج الطاق (ds) أو الأحادي الطاق (ss) مما ينتج عنه ومضان أخضر أو أحمر، على التوالي. يتم استخدام قياس التألق عند كل من أطوال الموجات هذه بعد التمسخ لتحديد النسبة المئوية للحمض النووي المجزأ ٣٩.

النطاف ذات النوى غير الناضجة تتحول بسهولة إلى ssDNA مع المعالجة الحمضية والتلطيخ اللاحق باستخدام AO، مما يؤدي إلى التألق الأحمر. يتم تحليل هذا التحول المتغير اللون في التألق بواسطة مجهر ومضان مع مرشح 480-490. وتشير النسبة المئوية للنطاف ذات الفلورة الحمراء إلى النسبة المئوية للنطاف ذات الحمض النووي غير الطبيعي في العينة.

تتراوح القيمة الفاصلة لهذا الفحص من 20٪ إلى 50٪ للتمييز بين الرجال الخصبين والرجال الذين يعانون من العقم ٦،٤.

إنه اختبار بسيط وغير مكلف وسريع لتقييم سلامة الحمض النووي. أيضاً، لا

يتطلب قياس التدفق الخلوي أو الفنيين المدربين لتفسير الفحص المجهري للشرائح. ومع ذلك، فإن العوائق الرئيسية هي التباين بين الفاحصين وعدم قابلية التكاثر بسبب التلاشي السريع والتلطيخ غير المتجانس.



الشكل 7.2: طرق اختبار تلف الحمض النووي للنطاف. (أ) تلطيخ أكريدين البرتقالي (AO): يتألق الحمض النووي الطبيعي باللون الأخضر، بينما الحمض النووي التالف يتألق باللون البرتقالي والأحمر، (ب) فحص بنية كروماتين النطاف (SCSA): نسخة قياس التدفق الخلوي لتلطيخ AO، (ج) مقايسة التوسيم النهائي (TUNEL) للديوكسينوكليوتيدل ترانسفيراز النهائي: رسم بياني لفرز الخلايا المنشطة الفلورية يظهر النسبة المئوية لتفتيت الحمض النووي للنطاف (SDF)، (د) ترجمة نيك في الموقع (ISNT): النطاف المجزأة والمتدهورة مع فواصل الحمض النووي التي تظهر ومضاناً أخضر، (هـ) التهجين الموضعي المتألق للكشف عن كسر الحمض النووي (DBD-FISH): خلية النطاف مع الحمض النووي التالف تظهر إشارة FISH مكثفة بعد DBD-FISH، (و) صور مذنبات تظهر مستويات مختلفة من تلف الحمض النووي، (ز) تلطيخ أزرق الأنيلين (AB) يظهر النطاف مع DNA مجزأ ونطاف طبيعية، (ح) تلطيخ التوليدين الأزرق (TB): تظهر النطاف الطبيعية باللون الأزرق الفاتح وتظهر النطاف مع تفتت الحمض النووي باللون البنفسجي، اختبار تشتت كروماتين النطاف (SCD): النطاف مع أنماط مختلفة من تشتت الحمض النووي ؛ هالة كبيرة الحجم هالة متوسطة الحجم (ي) تلطيخ الكروموميسين A3 (CMA3): تظهر النطاف التي تعاني من نقص البروتامين باللون الأصفر الفاتح ؛ تظهر النطاف ذات البروتامين الطبيعي باللون الأخضر المصفر. (جميع الصور [باستثناء d وe] مقتبسة من Agarwal، A. et al. Transl. Androl. Urol، ٥، ٩٣٥-٩٥٠، ٢٠١٦؛ [d، e] مقتبس من Gosalvez، J. et al. Andrologia، ٤٦، ٦٠٢-٦٠٩، ٢٠١٤؛ Cortés-Gutiérrez، El et al.، مقايسة المذنب، في دليل الطبيب السريري للحمض النووي للنطاف وتلف الكروماتين، Zini A، Agarwal A، eds. Springer Nature، Switzerland، p. 119، ٢٠١٨).

الاختبار	المبدأ	نوع الضرر المكتشف	الايجابيات	السلبيات
اختبار أكريدين البرتقالي (AO)	ينتج عن ارتباط AO بـ ssDNA تحول متبدل اللون في التألق، والذي يتم تحليله بواسطة مجهر فلوري	المقايسة غير المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	بسيط، غير مكلف، سريع ولا يتطلب فنيين مهرة	التباين بين المراقبين وعدم قابلية للتكاثر بسبب التلاشي السريع والتلوين غير المتجانس
فحص بنية كروماتين النطاف (SCSA)	نسخة قياس التدفق الخلوي لاختبار AO. يقيس مدى تمسخ الحمض النووي للنطاف باستخدام الخصائص المتغيرة اللون لـ AO	المقايسة غير المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	مقايسة حساسة وبروتوكول معياري مع الحد الأدنى من الاختلافات بين المختبرات	يتطلب أجهزة باهظة الثمن (قياس التدفق الخلوي) وفنيين مهرة
فحص TUNEL	يحدد الاندماج الأنزيمي (ديوكسي نوكليوتيديل ترانسفيراز؛ TdT) للنيوكليوتيدات الفلورية في المجموعات 'OH3 من ssDNA أو فواصل dsDNA	المقايسة المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	اختبار بسيط، دقيق وموثوق به مع اختلافات قليلة بين المراقبين الداخليين والمختبرات	عندما يقترن TUNEL بقياس التدفق الخلوي، فإنه يتطلب أجهزة باهظة الثمن وفنيين مهرة

ترجمة nick في الموقع (ISNT)	يحدد كمية الدمج الأنزيمي (بوليميريز الحمض النووي ا) للنيوكليوتيدات الفلورية في نهايات OH3' الحرة أو nicks	المقايسة المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	اختبار بسيط، دقيق وموثوق به مع اختلافات قليلة بين المراقبين الداخليين	يتطلب توحيد المعايير بين المختبرات
كشف تكسر الحمض النووي بالتهجين الموضعي المتألق (DBD-FISH)	يحدد كمية فواصل الحمض النووي والمواقع القلوية غير المستقرة داخل خلية واحدة	المقايسة غير المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	تقنية موثوقة ويمكن استخدامها لمسح كامل الحمض النووي الخلوي أو تسلسل الحمض النووي المحدد لخلية النطفة	معقدة، مكلفة، وتستغرق وقتا طويلا
اختبار المذنب	فك نوى النطاف المكدسة بإحكام تحت ظروف محايدة أو قلوية وقياس الهجرة الرحلانية للحمض النووي المجزأ	المقايسة المباشرة تكتشف فواصل الحمض النووي المفردة والمزدوجة	حساسية ونوعية عالية؛ لا يتطلب سوى عدد قليل من الخلايا	نظراً للاختلاف بين المراقبين الداخليين فإن تحليل النتيجة يتطلب موظفين متخصصين
تلوين الأنيلين الأزرق (AB)	تظهر النطاف ذات النوى غير الناضجة ذات التعبئة اللونية القابلة	المقايسة غير المباشرة تكشف عيوب تكثف	بسيطة، سريعة، وغير مكلفة ولا تتطلب معدات خاصة	تلوين غير متجانس للشرائح، تباين بين المختبرات وكذلك بين

	للفصل قابلية متزايدة للهيستونات الغنية بالليسين لـ AB	كروماتين النطاف		المراقبين وينقص القدرة على التكاثر.
تلوين التولويدين الأزرق (TB)	يُظهر TB ألفة كبيرة لبقايا الفوسفات في الحمض النووي للنطاف ويتم دمجه بشكل مكثف في الكروماتين المعبأ بشكل قابل للفصل أو تالف، والذي يُرى بواسطة المجهري الضوئي	المقايسة غير المباشرة تقيم سلامة كروماتين النطاف	بسيط، سريع، وغير مكلف	يزيد التلوين المتوسط من التباين بين المراقبين الداخليين وينقص القدرة على التكاثر
اختبار تبعثر كروماتين النطاف (SCD)	تفكيك الحمض النووي الناجم عن الحمض النووي للنطاف والهالو المميزة أو تبعثر الكروماتين المرئي باستخدام المجهر الضوئي ذو المجال الساطع	المقايسة غير المباشرة تقيم سلامة كروماتين النطاف	بسيط وغير مكلف	التباين بين المراقبين

تلوين كروموميسين A3 (CMA3)	يتنافس CMA3 مع البروتامين للارتباط بالحمض النووي ودرجة التلوين تعكس مدى بروتامين الحمض النووي في النطاف	المقايسة غير المباشرة تقيس حالة بروتامين الحمض النووي للنطاف	بسيط وغير مكلف	التباين بين المراقبين والمختبرات وينقص القدرة على التكاثر

الجدول 7.2: طرق تحليل تلف الحمض النووي للنطاف

فحص بنية كروماتين النطاف (SCSA):

SCSA هو نسخة قياس التدفق الخلوي لتلطيخ AO وهو قائم على مبدأ أن النطاف ذات البنية الكروماتينية غير الطبيعية أكثر عرضة للتمسخ الحمضي أو الحراري ٦.

يقيس SCSA مدى تمسخ الحمض النووي للنطاف باستخدام الخصائص المتغيرة اللون لـ AO. يتم قياس التحول المتبدل اللون من الأخضر إلى الأحمر باستخدام قياس التدفق الخلوي، ويتم التعبير عن النسبة المئوية لعمر النطاف ذات التألق الأحمر (أحمر / أحمر + مضان أخضر) كـ DFI. تبلغ قيمة القطع السريرية لـ DFI ٣٠٪، مما يعني أن العينات التي تحتوي على ما يصل إلى 30 ٪ من النطاف مع الحمض النووي التالف تعتبر طبيعية.

إنه اختبار حساس وقد تم الإبلاغ عنه كأداة ممتازة للكشف عن العلاقة بين الجرعة والاستجابة لدى الرجال المعرضين للمواد السامة البيئية ٤١.

يمكن لـ SCSA تقييم عدد كبير من الخلايا (10000 خلية) بسرعة ولديها بروتوكول موحد جيداً، وبالتالي تقليل الاختلافات بين المختبرات. وتشمل العوائق الرئيسية الأجهزة باهظة الثمن (قياس التدفق الخلوي) والفنيين المهرة.

ديوكسينوكليوتيديل ترانسفيراز dUTP نيك نهاية الوسم (TUNEL):

اختبار TUNEL يحدد كمية الحمض النووي الحر 3'-OH النهايات أو الشقوق في النطاف باستخدام النيوكليوتيدات الفلورية ٤٢.

يشتمل ترانسفيراز ديوكسينوكليوتيديل الطرفي (TdT) على dUTP الفلوري في مجموعات 3’-OH من فواصل ssDNA أو dsDNA، والتي يتم قياسها عن طريق الفحص المجهري الفلوري أو قياس التدفق الخلوي.

في الطريقة القائمة على الشرائح، يتم تصنيف النطاف على أنها TUNEL إيجابية أو سلبية، ويتم التعبير عن النتائج كنسبة مئوية من إجمالي النطاف في المجموعة. في قياس التدفق الخلوي، يتم قياس إشارات الفلورسنت، والتي تزيد بشكل متناسب مع عدد فواصل شرائط الحمض النووي. يعتبر اختبار TUNEL اختباراً بسيطاً ودقيقاً وموثوقاً لتقييم تلف الحمض النووي مع تباين منخفض بين المراقبين ٤٣.

يقيس فواصل SS و dsDNA. وتشير دراسة حديثة إلى أن TUNEL إلى جانب قياس التدفق الخلوي يزيد من إمكانية تكرار نتائج الاختبار وموثوقيتها، وقد تم الإبلاغ عن قيمة حدية تبلغ 16.8٪ للتمييز بين الرجال المصابين بالعقم والخصبين ٤٤. بالإضافة إلى ذلك، كشفت مقارنة البيانات المأخوذة من عينات السائل المنوي المتطابقة عبر مختبرين مرجعيين (بازل، سويسرا، أوهايو، الولايات المتحدة) عن اختبار TUNEL باعتباره اختباراً قوياً لقياس SDF في بيئة متعددة المراكز ٤٥.

ترجمة نيك في الموقع (ISNT):

يتشابه اختبار ISNT مع مقايسة TUNEL ويحدد كمية دمج DUTP في نهايات أو شقوق 3’-OH الحرة. ومع ذلك، فإن اختبار ISNT يحدد فقط فواصل ssDNA في تفاعل محفز بواسطة إنزيم يعتمد على القالب، DNA polymerase I ٤٦. هذا الاختبار بسيط ولكنه يفتقر إلى الحساسية.

كشف تكسر الحمض النووي - التهجين الموضعي المتألق (DBD-FISH):

يحدد DBD-FISH فواصل الحمض النووي والمواقع القلوية القابلة للتغير داخل خلية واحدة ٤٧،٤٨.

في هذه التقنية، تخضع خلايا النطاف لتمسخ وتحلل الحمض النووي لتحويل تكسر الحمض النووي إلى ssDNA وإزالة الأغشية والبروتينات. ويتم استهداف ssDNA لاحقاً للتهجين باستخدام مسابر الحمض النووي التي تحمل علامات الفلورسنت. مع وجود عدد أكبر من فواصل الحمض النووي، ويؤدي التمسخ إلى زيادة ssDNA، الذي يتهجن مع مسابر الحمض النووي. ويتم التقاط إشارة FISH المكثفة الناتجة وتحديد كميتها باستخدام نظام تحليل الصور الرقمي ٤٩.

الميزة الرئيسية لهذه التقنية هي أنه يمكن استخدامها لمسح الحمض النووي الخلوي بالكامل أو تسلسل الحمض النووي المحدد لخلايا النطاف.

DBD-FISH هي تقنية موثوقة لتحديد فواصل الحمض النووي ولكن الإجراء معقد ومكلف ويستغرق وقتاً طويلاً.

المذنب أو فحص الرحلان الكهربائي للجل في الخلية المفردة (SCGE):

يقيس اختبار المذنب مقدار تلف الحمض النووي لكل نطفة ٥٠.

الخطوات المتبعة هي تضمين الخلايا في الاغاروز، التحلل تحت ظروف محايدة أو قلوية، وإخضاع الخلايا المتحللة إلى الرحلان الكهربائي، وتلطيخ الحمض النووي، وتحليل الصورة المجهرية. ويتضمن المبدأ الذي يقوم عليه الفحص فك نواة النطاف المكدسة بإحكام وتعريض النطفة للرحلان الكهربائي الذي يتيح الكشف عن كمية الحمض النووي المجزأ التي تهاجر بعيداً عن رأس النطاف. تشبه الخلية التالفة مذنباً مع الحمض النووي المجزأ في ذيل المذنب والحمض النووي السليم في الرأس. وإن شدة تلطيخ وطول ذيل المذنب تشير إلى درجة SDF. على النقيض من فحوصات تجزئة الحمض النووي الأخرى، يوفر اختبار المذنب نظرة ثاقبة نوعية وكمية لتلف الحمض النووي على خلية واحدة، بدلاً من توفير نسبة من الخلايا المتضررة من الحمض النووي ٥١. يكتشف المذنب فواصل ss وdsg، بالإضافة إلى المواقع الأساسية. ولديها حساسية وخصوصية أعلى من اختبارات تجزئة الحمض النووي الأخرى (SCD و TUNEL و SCSA). بالإضافة إلى ذلك، لا يتطلب سوى عدد قليل من الخلايا لتقييم تفتيت الحمض النووي. وبالتالي، يمكن استخدامه في حالات قلة النطاف الشديدة ٥٢.

اختبارات للكشف عن عيوب تعبئة كروماتين النطاف:

تلطيخ أنيلين بلو (AB):

يستخدم تلطيخ AB لتقييم عيوب تكثيف كروماتين النطاف. حيث تعرض النطاف ذات النوى غير الناضجة بقايا الهيستون، مما ينتج عنه تغليف كروماتين رخو. وهذا يزيد من قابلية الهيستونات الغنية باللايسين للصبغة الحمضية، AB، والتي تلطخ النطاف غير الناضجة باللون الأزرق ٥٣. على العكس من ذلك، فإن النطاف الناضجة ذات النوى الغنية بالبروتامين تكون معبأة بإحكام وتبقى غير ملطخة بـ AB. إنه اختبار كيميائي خلوي بسيط حساس وغير مكلف لأنه لا يتطلب أدوات خاصة

للتحليل. ومع ذلك، فإن العوائق الرئيسية هي تلطيخ الشرائح غير المتجانسة، والتباين بين المختبرات وكذلك التباين بين المراقبين، وعدم القدرة على التكاثر.

التلوين بالتولويدين الأزرق (TB):

تقوم هذا المقايسة المجهرية بتقييم سلامة صبغيات النطاف بناءً على ألفة الصبغة القاعدية، TB، لثمالات الفوسفات في الحمض النووي للنطاف. يندمج TB بشكل مكثف مع الصبغي التالف أو المحزوم بشكل غير محكم، مما يؤدي إلى تلوين بنفسجي، والذي تتم رؤيته بواسطة الفحص المجهري الضوئي [54]. من ناحية أخرى، فإن رؤوس النطاف ذات السلامة الصبغية الكبيرة ملطخة باللون الأزرق. على الرغم من أن الاختبار بسيط وسريع، والنتائج قابلة للمقارنة مع تقنيات SDF الأخرى، إلا أن التلوين الوسيط يزيد من التغاير بين الفاحصين ويفتقر إلى نتائج دقيقة.

تبعثر صبغيات النطاف (SCD):

يعتمد اختبار SCD، المعروف أيضاً باسم اختبار هالوسبيرم، على تفكيك الحمض النووي بواسطة الحمض للحمض النووي للنطاف، والذي يتناسب بشكل مباشر مع مدى SDF. في هذه التقنية، يتم دمج خلايا النطاف في هلام الاغاروز وتعريضها لتمسخ الحمض النووي بواسطة الحمض، ثم الغسل بمحلول تحلل لإزالة أغشية النطتف والبروتينات. إزالة البروتينات النووية تنتج لب مركزي وهالة محيطية من عُرى DNA المشتتة. تظهر النطاف ذات الحمض النووي غير المجزأ هالة مميزة أو تشتت صبغي بسبب عُرى DNA المرتخية، والتي يمكن رؤيتها باستخدام الفحص بمجهر المجال الساطع أو باستخدام المجهر المتألق مع صبغة رايت أو ملون تألقي خاص ب DNA، على التوالي. على العكس من ذلك، فإن النطاف ذات الحمض النووي المجزأ تنتج هالات صغيرة جدًا أو معدومة. على الرغم من أن SCD بسيط وغير مكلف، فإن العجز الرئيسي هو التغاير بين الفاحصين.

التلوين بالكرومومايسين A3 (CMA3):

تلوين CMA3 هو تقنية تلوين بالمقايسة الشعاعية تقيس بشكل غير مباشر كمية البروتامين الموجودة في DNA النطاف [56]. يتنافس CMA3، وهو ملون تألقي خاص بتسلسل غني بالـ GC، مع البروتامين للارتباط بالحمض النووي وتعكس درجة التلوين مدى بروتامين الحمض النووي في النطاف. يشير التلوين الأصفر الفاتح للنطاف

باستخدام CMA3 إلى نسبة عالية من بروتامين الحمض النووي، بينما يشير التلوين بالأصفر الفاقع إلى انخفاض بروتامين الحمض النووي والحزم الضعيف لصبغيات النطاف. تم تحديد قيمة العتبة البالغة 30٪ بواسطة مقايسة CMA3، وتم الإبلاغ عن تلف أكبر للحمض النووي من قيمة القطع لتقليل معدل الإخصاب بشكل كبير في ICSI [57]. نتائج مقايسة CMA3 قابلة للمقارنة مع فحوصات SDF الأخرى، في حين أن التباين بين الفاحصين هو عجزها الرئيسي.

الآثار السريرية لتلف الحمض النووي:

دوالي الخصية:

هي تعرج وتوسع غير طبيعي في الأوردة داخل الضفيرة المحلاقية. وهو أحد الأسباب الرئيسية القابلة للتصحيح جراحياً لعقم الذكور حيث يمثل 35٪ من الإجراءات الجراحية [58]. تم افتراض زيادة توليد ROS استجابةً لارتفاع درجة حرارة كيس الصفن، وارتجاع الدم من الوريد المنوي، ونقص الأكسجة في الخصية كعوامل أولية تساهم في الفيزيولوجيا المرضية للعقم المرتبط بدوالي الخصية [59]. تؤكد نتائج الدراسات السريرية المختلفة وتقارير التحليل التلوي إلى حد كبير على صحة الارتباط القوي بين دوالي الخصية وتلف الحمض النووي للنطاف [60-63]. أشار التحليل التلوي على 16 دراسة حالة-شاهد قيمت تلف الحمض النووي للنطاف لدى الرجال المصابين بالعقم والذين يعانون من دوالي الخصية السريرية وبدونها، إلى وجود ارتباط قوي بين دوالي الخصية وSDF.

كشفت أربع دراسات من أصل تسع دراسات حالة-شاهد بالمقارنة بين الرجال المصابين بالعقم مع دوالي الخصية أو بدون دوالي الخصية عن ارتفاع معدل تلف الحمض النووي للنطاف في مجموعة المصابين بالعقم مع دوالي الخصية مقارنة بنظرائهم المصابين بالعقم بدون دوالي الخصية. بشكل عام، كان لدى الأشخاص في المجموعة المصابة بدوالي الخصية معايير أقل للسائل المنوي مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من دوالي الخصية.

كشفت ست دراسات من أصل سبع دراسات متبقية شملت رجالاً يتمتعون بالخصوبة ولديهم دوالي الخصية، عن مستوى أعلى من SDF لدى الرجال المصابين بدوالي الخصية (ليس لديهم تاريخ من العقم) مقارنة بالشواهد (الرجال الذين لديهم خصوبة بدون دوالي الخصية). في اثنتين من دراسات حالة-شاهد، ارتبط وجود دوالي

الخصية بمستويات عالية من 8-hydroxy-2-deoxyguanosine، وهو مؤشر لتلف الحمض النووي للنطاف المؤكسدة، مما يشير إلى تورط الإجهاد التأكسدي في تلف الحمض النووي للنطاف [63].

أفاد تحليل تلوي آخر شمل سبع دراسات أن تلف الحمض النووي للنطاف في المرضى المصابين بدوالي الخصية أعلى بشكل ملحوظ. كان SDF في المرضى الذين يعانون من دوالي الخصية أعلى من مجموعة الشاهد بفارق متوسط قدره 9.84٪ (95٪ CI 9.19 إلى 10.49؛ [62 (p <0.00001]. هناك عدد متزايد من التقارير حول التأثير المفيد لاستئصال دوالي الخصية على تلف الحمض النووي للنطاف، مما يؤكد التأثيرات الضارة لدوالي الخصية على سلامة الحمض النووي للنطاف [64]. بالإضافة إلى ذلك، إن إصلاح دوالي الخصية أظهر تحسناً ملحوظاً في معايير السائل المنوي ومعدلات الحمل [59،65].

في دراسة مستقبلية شملت 42 شخصاً يعانون من نقص الخصوبة مع دوالي الخصية اليسرى و 10 متبرعين أصحاء مع خصوبة مثبتة، تم تحليل نسبة بروتامين mRNA 2/1 في النطاف و DFI قبل الجراحة وبعدها [65]. تم الإبلاغ عن انخفاض كبير في نسبة البروتامين -1 / mRNA 2 و DFI في 23.81 ٪ من الرجال بعد استئصال دوالي الخصية، وشريكاتهنّ الإناث حملنَ بشكل طبيعي بعد 6 أشهر من الجراحة.

دراسة مستقبلية أخرى شملت 60 رجلاً مصاباً بالعقم مع دوالي الخصية السريرية (يسرى: 35 مريضاً ؛ ثنائية الجانب: 25 مريضاً) مع معايير سائل منوي غير طبيعية، تعرضوا لاستئصال دوالي الخصية [64]. قبل الجراحة، لوحظ ارتفاع مستوى DFI٪ في المرضى الذين يعانون من الدوالي مع وجود ارتباط إيجابي هام مع مستويات ROS وارتباط سلبي مع إجمالي عدد الحيوانات المنوية المتحركة (TMSC). ومع ذلك، بعد الجراحة، أظهر 73٪ من المرضى تحسنًا في TMSC مع انخفاض كبير في مستويات DFI ٪ و ROS في متابعة لمدة 3 أشهر. أظهر تحليل التحوّف نسبة DFI قبل الجراحة كمؤشر على نجاح العلاج بعد استئصال دوالي الخصية.

العقم الذكري غير المفسر (UMI):

يظل تحليل السائل المنوي حجر الأساس في تقييم العقم الذكري. ومع ذلك، فإن القيمة التنبؤية لمعايير السائل المنوي التقليدية لإمكانات الخصوبة عند الذكور والنتائج الإنجابية ضعيفة [66] وما يصل إلى 10٪ -30٪ من الأزواج المصابين بالعقم يصنف العقم لديهم على أنه عقم غير مفسر

[67]. استقصت العديد من الدراسات العلاقة بين SDF ومعايير النطاف لدى الرجال الذين يعانون من العقم غير المفسر [68،69]. تم إثبات مستويات أعلى من SDF وارتباطها الإيجابي مع الإجهاد التأكسدي لدى الرجال الذين يعانون من UMI مع معايير طبيعية للنطاف [68]. قارن Zandieh وآخرون 28 رجلاً مصاباً ب UMI مع 30 شاهد خصب؛ كان SDF، الذي تم تقييمه عن طريق اختبار SCD، أعلى بشكل ملحوظ في الرجال الذين لديهم UMI مقارنة بالرجال الخصبين [69]. قارن Oleszczuk مستوى DFI، الذي تم تقييمه بواسطة SCSA، بين 119 رجلاً مع UMI و95 رجلاً ثبتت خصوبتهم.

في مجموعة UMI ، أظهر 17.7٪ من الرجال 20 <DFI <30 ، و 8.4٪ لديهم DFI أكبر من 30٪ ، مما يشير إلى درجة عالية من تحزؤ DNA النطاف [70]. وبالتالي، فإن الرجال الذين يعانون من العقم غير المفسر قد يكون لديهم بالفعل SDF مرتفع، مما يشير إلى أن ضعف سلامة الحمض النووي للنطاف يمكن أن ينشأ عند الرجال الذين لديهم معايير سائل منوي طبيعية وذلك يدعم دور اختبار SDF كواسم جديد في تقييم العقم عند الذكور.

دور SDF في تقييم الحمل الطبيعي ونتائج ART:

أثبتت SDF أنها أداة تنبؤية قيمة في التنبؤ بفرص الحمل الطبيعي لدى الأزواج. تم تلخيص العلاقة بين تلف الحمض النووي والحمل الطبيعي في تحليل تلوي شمل ثلاث دراسات و616 زوجاً. ارتبط ارتفاع SDF، الذي تم تحديده بواسطة SCSA، بالفشل في تحقيق الحمل الطبيعي بنسبة رجحان 7.01 (فاصل ثقة 95٪ [3.68 ،CIJ 6313.36]). وهناك دليل مهم آخر تم توضيحه في مخططي الحمل الأولين دون معرفة مسبقة القدرة على الخصوبة. ارتبط وقت الحمل بارتفاع SDF بالإضافة إلى انخفاض إمكانية الخصوبة [71].

الإخصاب داخل الرحم (IUI):

يرتبط تلف الحمض النووي للنطاف بنتائج IUI ضعيفة [3]. تم إجراء دراسة مستقبلية بواسطة Duran et al. تتضمن 154 دورة IUI من 199 مريضاً وتم تقييم SDF بواسطة اختبار TUNEL و AO. كانت مستويات SDF أعلى بشكل ملحوظ في الدورات الفاشلة، ولم ينتج حمل عن أي عينات تحتوي على أكثر من 12٪ من النطاف ذات الحمض

النووي المجزأ [72]. في دراسة لاحقة أجراها Bungum وآخرون، كشف التحليل أن DFI أكثر 30٪ بواسطة SCSA هو مؤشر على انخفاض الحمل الكيميائي الحيوي، والحمل السريري، ومعدل الولادة في الأزواج بعد الإخصاب داخل الرحم [73]. أفادت دراسة حديثة أن مؤشر SDF المستند إلى SCSA أكبر من 27 ٪ يؤثر سلبًا على معدلات الحمل بعد الإخصاب داخل الرحم [74].

الإخصاب في المختبر ICSI / (IVF):

قامت العديد من الدراسات بتقييم العلاقة بين SDF والنتائج الإنجابية ل IVF ICSI /. أظهر التحليل التلوي الذي أجراه Zini و Sigma والذي تضمن 9 دراسات IVF انخفاض معدلات الحمل لدى الأزواج الذين لديهم نسبة رجحية عالية [OR، 95 ٪ (1.18-2.07 CI = 1.57). ومع ذلك، أظهرت نتائج ICSI نزعة غير هامة (OR، 95٪ ([0.86-1.54] CI = 1.14 7]]. تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة بواسطة التحليل التلوي الذي أجراه Zhao et al. مما يشير إلى الارتباط بين ارتفاع SDF وانخفاض الحمل بعد IVF ولكن ليس ICSI. أشارت المراجعة المنهجية التي أجراها Zini و Sigma أيضاً إلى أن SDF كان مرتبطاً بزيادة معدل فقدان الحمل لدى الأزواج الخاضعين لIVF أو ICSF (مجموع OR، 95٪ [1.52-4.04 CI = 2.48 ؛ 7] ([p <0.0001].

كشف Osman وآخرون عن ارتباط كبير بين SDF ومعدل المواليد الأحياء (LBR) بعد IVF حيث (OR، 95٪ -1.05] CI = 1.27 1.52]). مع ذلك، فشل ICSI في إظهار مثل هذا الارتباط. وعلى العكس من ذلك، لم يؤكد التحليل التلوي الذي أجراه Zhang وآخرون الدور الإيجابي لتقييم سلامة الحمض النووي للنطاف في تحديد النتيجة في دورات IVF أو ICSI.

فقدان الحمل المتكرر (RPL) والإجهاض:

ارتبط RPL ، المعرّف على أنه فقدان سابق للحمل على الأقل في أقل من 20 أسبوعاً من الحمل، بارتفاع تلف الحمض النووي للنطاف [8]. كشفت مراجعة منهجية وتحليل تلوي لـ16 دراسة كوهورت شملت 2969 زوجًا عن زيادة كبيرة في معدل الإجهاض في المرضى الذين يعانون من تلف الحمض النووي للنطاف عند مقارنتهم مع أولئك الذين يعانون من تلف منخفض في الحمض النووي (نسبة الخطر [RR 1.54] 2.16 =، 3.03 ،[78] (p <0.00001]. بالإضافة لذلك، أظهر تحليل المجموعة الفرعية على مقايسات SDF أقوى ارتباط مع الإجهاض لمقايسة TUNEL

حيث (RR = 3.94 [2.45، 6.32]، p <0.00001).

دراسة كوهورت مستقبلية أجراها Bareh وآخرون. قارنت سلامة الحمض النووي للنطاف لـ 26 شريكاً لنساء لديهن RPL غير مفسر و 31 من الرجال تم إثبات خصوبتهم. كان SDF، الذي تم تقييمه بواسطة TUNEL، أكثر بشكل ملحوظ في الرجال المصابين بـ RPL عند مقارنته بالشواهد (36 ± 2.7 مقابل 9.4 ± 2.7؛ 8] (P <0.001]. تشير هذه النتائج بوضوح إلى أن SDF تلعب دوراً رئيسياً في RPL. باختصار، هناك ارتباط واضح بين ارتفاع SDF وانخفاض معدلات الحمل في الحمل الطبيعي وIUI.

العلاقة بين نتائج SDF العالية ونتائج IVF / ICSI أقل وضوحاً ويبدو أن ICSI قد يحقق معدل إخصاب مرضياً عند الرجال ذوي SDF المرتفعة. بالرغم من ذلك، فإن زيادة خطر الإجهاض بعد ART في المرضى الذين يعانون من ارتفاع SDF هو مصدر قلق. في الواقع، تم الإبلاغ مؤخراً عن معدلات ولادة حية أعلى بعد IVF حيث (RR 1.27) وICSI حيث (RR 1.11) في الأزواج الذين كان شركاؤهم الذكور لديهم انخفاض في SDF.

إرشادات الممارسة السريرية لاختبار SDF:

تقييم تلف الحمض النووي للنطاف يتطور الآن كأداة لا يمكن الاستغناء عنها لتقييم حالة خصوبة الذكور [79]. في الآونة الأخيرة، نشرت STM دليل CPG الذي يوفر توصيات لاختبار SDF في مختلف حالات العقم عند الذكور [12]. على الرغم من عدم وجود أدلة كافية لدعم الاستخدام الروتيني لاختبار SDF في تقييم الرجال المصابين بالعقم، فإن اختبار CPG في اختبار SDF له قيمة كبيرة في ترجمة أفضل الأدلة إلى ممارسة سريرية ويعمل كإطار للرعاية الموحدة والبحوث المستقبلية.

لخصت الإرشادات الأدلة الحالية ودعمت استخدام اختبار SDF في سيناريوهات سريرية محددة (الجدول 7.3) بما في ذلك المرشحين لاستئصال دوالي الخصية ، والأزواج الذين يعانون من فقدان الحمل المتكرر، والمرضى الذين يعانون من العقم غير المفسر، والأزواج الذين يعانون من فشل الإخصاب المساعد، والرجال المصابين بالعقم مع وجود أسلوب حياة قابل للتعديل. قد يساعد الاستخدام المناسب لاختبار SDF الأطباء في تنفيذ قرارات التدبير المبكرة والفعالة. يمكن تحقيق ذلك عن طريق اختيار المرضى الذين

سيستفيدون من التداخل واختيار أفضل ART.

استراتيجيات لتخفيض SDF:

تم نشر العديد من الدراسات التي سلطت الضوء على استراتيجيات مختلفة لتخفيض SDF أو اختيار النطاف ذات جودة الكروماتين العالية لـ ART، والتي تتم مناقشتها الآن.

العلاج الفموي بمضادات الأكسدة:

مع تزايد التقارير حول الآثار الضارة للإجهاد التأكسدي على سلامة الحمض النووي للنطاف [61]، أشارت الدراسات السريرية المختلفة إلى الآثار المفيدة المحتملة للعلاج بمضادات الأكسدة الفموية في تخفيض SDF. قيمت مراجعة كوكرين فعالية المكملات الفموية لمضادات الأكسدة في الشركاء الذكور ناقصي الخصوبة من خلال المقارنة مع الغفل أو بعدم المعالجة [80]. أظهر التحليل وجود تأثير إيجابي لمضادات الأكسدة الفموية على LBR، ووجد أن معدل خفض SDF بلغ 13.8٪.

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتوحيد نظام العلاج حيث تم الكشف عن تقارير متناقضة حول التأثير السلبي للعلاج بمضادات الأكسدة على عقم الذكور [81].

القذف المتكرر بفواصل قصيرة:

القذف المتكرر بفواصل قصيرة يخفض SDF بشكل ملحوظ [82]. ويرجع ذلك إلى الانخفاض الكبير في مدة العبور البربخي للحيوانات المنوية وتعرضها لـ ROS.

تقنيات معالجة وتحضير النطاف:

تؤثر تقنيات تحضير النطاف على سلامة الحمض النووي للنطاف [83]. تم الإبلاغ عن العديد من الاستراتيجيات لتقليل الآثار السلبية لإعداد النطاف على SDF، والتي تشمل وقت حضانة أقصر، وتخزينها في درجة حرارة الغرفة، والتنبيذ منخفض السرعة، وإضافة مضادات الأكسدة / المواد الواقية من التجمد إلى وسط الزرع [83-85]. يعتبر التنبيذ متدرج الكثافة (DGC) بروتوكولًا شائعًا لإعداد النطاف قبل ART وقد تم اكتشاف أنه يرفع SDF بشكل كبير مما يؤدي إلى انخفاض معدل الحمل [86]. تم الإبلاغ عن التأثير السلبي لـ DGC على SDF عند استخدام قوة تنبيذ وتدرجات بيركول [87]. على العكس من ذلك، تم الإبلاغ أيضاً عن انخفاض في SDF بعد DGC.

استراتيجيات اختيار النطاف:

تتضمن استراتيجيات اختيار النطاف تقنيات مثل الفرز المغناطيسي للخلايا (MACS)، وحقن النطاف المختارة شكلياً (IMSI)، وICSI الفيزيولوجي مع اختبار ارتباط حمض الهيالورونيك (PICSI)، وكذلك استخراج النطاف من الخصية (TESE) ورشف النطاف من الخصية (TESA). كشفت الدراسات حول تأثير تقنيات انتقاء الحيوانات المنوية على نتائج ART عن نتائج متضاربة [89،90]. دراسة حديثة أجراها برادلي وآخرون. أظهرت أعلى تحسن في معدلات المواليد الأحياء مع TESA / TESE (49.8٪)، وتحسن بسيط مع IMSI (28.7٪ و PICSI (38.3٪) بالمقارنة مع عدم التداخل (24.2٪) [89].

الخلاصة:

سلامة الحمض النووي للنطاف ضروري للتكاثر البشري الناجح، سواء كان طبيعياً أو عن طريق الإخصاب المساعد.

يتم الكشف عن تجزؤ الحمض النووي بشكل أكثر شيوعاً في العديد من سيناريوهات العقم عند الذكور.

اختبار SDF له تأثير قوي على تقييم إمكانات الخصوبة بشكل مستقل عن تحليل السائل المنوي الكلاسيكي.

على الرغم من الاختبارات المختلفة المتاحة لتقييم SDF، فقد أدى الافتقار إلى قيمة مرجعية واضحة المعالم إلى إعاقة التطبيق الروتيني لمقايسات SDF. ومن بين فحوصات SDF، يعتبر TUNEL اختباراً بسيطاً وحساساً والأكثر موثوقية مع تباين منخفض بين المراقبين.

هناك ما يبرر إجراء مزيد من الدراسات لتوحيد مقايسات SDF المختلفة للتغلب على عقبة النطاق المرجعي السريري.

تمت دراسة القيمة السريرية لاختبار SDF في التنبؤ بالحمل الطبيعي ونتائج ART على نطاق واسع.

اقترحت توصيات الممارسة السريرية الحديثة الدور المحتمل لاختبار SDF في سيناريوهات سريرية محددة. هذا من شأنه أن يوسع أفق اختبار SDF عالمياً كأداة تشخيصية وتشخيصية في سيناريوهات عقم الذكور المختلفة وإدارة علاجها.

TABLE 7.3

Clinical Implications of SDF Assays and CPGs for SDF Testing Recommended by STM

Etiology	Findings/Conclusions	Method(s) of Detection	Reference(s)	CPG for SDF Testing Recommended by STM
Varicocele	High levels of SDF in patients with varicocele	SCSA, TUNEL; SCSA, TUNEL, Comet, & AB; SCSA, TUNEL, & Comet; SCD	Smith et al; Zini and Dohle; Wang et al.; Esteves et al. [60–63]	SDF testing recommended in patients with grade 2/3 varicocele having normal conventional semen parameters and in patients with grade 1 varicocele having borderline/abnormal conventional semen parameters (Grade C recommendation)
	Increased DNA degradation index (DDSi ≥0.33) in patients with varicocele	SCD	Esteves et al. [60]	
	Varicocelectomy improves SDF and pregnancy rates	SCSA	Ni et al. [65]	
	SDF as a predicator of improvement after varicocelectomy	SCSA	Abdelbaki et al. [64]	
UMI	High SDF (20≤ DFI < 30 or DFI ≥30%) in men with UMI having normal sperm parameters	SCSA	Oleszczuk et al. [70]	SDF testing recommended to infertile couples with RPL or before initiating IUI (Grade C recommendation). Early IVF or ICSI may be an alternative to infertile couple with RPL or failed IUI (Grade C recommendation).
	SDF is an independent predictor of male fertility in vivo as well as in vitro	SCSA; SCSA	Bungum et al. [73]; Oleszczuk et al. [70]	
RPL	High levels of SDF is associated with higher rate of miscarriages	TUNEL	Bareh et al. [8]	
	SDF levels predicts the chances of natural pregnancy	SCSA	Evenson et al. [6]	
IUI failure	High levels of SDF is associated with lower IUI pregnancy rate	TUNEL and AO	Duran et al. [72]	
	DFI >30% is a predictor of decreased pregnancy and delivery rate following IUI	SCSA	Bungum et al. [73]	
	SDF index >27% negatively influence pregnancy rates after IUI	SCSA	Rilcheva et al. [74]	
IVF/ICSI	High SDF is associated with lower pregnancy rate following IVF but not ICSI	TUNEL & SCSA; TUNEL, SCSA, AO, & Comet; TUNEL, SCSA & Comet	Zini and Sigma [7]; Zhao et al. [75]; Osman et al. [76]	SDF testing is indicted in patients with recurrent failure of assisted reproduction (Grade C recommendation). The use of testicular sperm rather than ejaculated sperm may be beneficial in men with oligozoospermia, high SDF, and recurrent IVF failure (Grade B-C recommendation)
	High SDF is associated with increased rate of abortion in couples undergoing IVF or ICSI	TUNEL & SCSA; TUNEL, SCSA & Comet; TUNEL, SCSA, AO, & Comet	Zini and Sigma [7]; Robinson et al. [78]; Zhao et al. [75]	
	Significant association between SDF and (LBR following IVF but not ICSI	TUNEL, SCSA, & Comet	Osman et al. [76]	
	No association between SDF and ART outcomes in IVF or ICSI cycles	TUNEL, SCSA, Comet, & AO	Zhang et al. [77]	

Source: Modified from Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march -2009/). CPG for SDF testing adapted from Agarwal, A., et al., *Transl. Androl. Urol.*, 6, S720–S733, 2017.

Note: SDF sperm DNA fragmentation; Grades of recommendations according to quality of evidence: Grade A, based on clinical studies of good quality and consistency with at least one randomized trial; Grade B, based on well-designed studies (prospective, cohort) but without good randomized clinical trials; Grade C, based on poorer quality studies (retrospective, case series, expert opinion).

Abbreviations: AB, Aniline Blue; AOs, Acridine Orange; ART, assisted reproduction techniques; CPGs, Clinical Practice Guidelines; DFI, DNA fragmentation index; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IUI, intrauterine insemination; LBR, live-birth ratio; IVF, in vitro fertilization; RPL, recurrent pregnancy loss; SCD, sperm chromatin dispersion; SCSA, sperm chromatin structure assay; SDF, sperm DNA fragmentation; STM, Society for Translational Medicine; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling; UMI, unexplained male fertility.

8

العدوى المنتقلة بالاتصال الجنسي والعقم عند الذكور

Kareim Khalafalla, Haitham Elbardisi, and Mohamed Arafa

المقدمة:

الأمراض المنقولة جنسيا (STDs) هي عدوى تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي. غالبا ما تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي عن طريق الاتصال المهبلي، أو الفموي، أو الشرجي. العديد من الكائنات الحية مسؤولة عن التسبب في الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي (STDs) وتؤدي إلى عدد كبير من الأعراض والمظاهر السريرية; لكن في معظم الحالات، تتطور هذه الأمراض دون أعراض. عادة ما يسبب مظاهر في منطقة الأعضاء التناسلية وكذلك عواقب جهازية تختلف في شدتها من تفيرس دم خفيف إلى تأثير جهازي معمم. عوامل الخطر بالنسبة للأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي (STDs) تشمل تعدد الشركاء الجنسيين، والشركاء المصاحبين، والجنس غير المحمي.

لطالما كانت الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي (STDs) خصما تم التقليل من شأنه في معركة الصحة العامة. هناك انتشار متزايد للأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي (STDs) ككل، مما يجعلها تحديا عالميا. أبلغت منظمة الصحة العالمية (WHO) عن زيادة بنسبة 11.3% في حالات الإصابة بالأمراض المنقولة بالجنس (STDs) من 448.3 مليون حالة قابلة للشفاء من الأمراض المنقولة بالجنس في عام 2005 إلى إجمالي 498.9 مليون حالة في عام 2008. أصبحت التكاليف الاجتماعية والاقتصادية المرتبطة بها تشكل عبئا كبيرا بسبب الارتفاع في عدد الأفراد المتضررين وزيادة حدوث الأمراض المنقولة بالجنس (STDs). لقد

وصفت أنها "أوبئة خفية ذات عواقب صحية واقتصادية هائلة في الولايات المتحدة"، حيث " نطاق وتأثير ونتائج الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي غير معترف بها من قبل الجمهور والمتخصصين في الرعاية الصحية".

تم الإبلاغ عن دور الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي (STDs) في خصوبة الذكور من قبل منظمة الصحة العالمية في عام 2001. منذ ذلك الحين ناقش عدد من الدراسات والمقالات هذه المشكلة. على الرغم من وجود اتفاق على دور المكورات البنية وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) على العقم عند الذكور، فإن أدوار المتدثرة الحثرية، الميورة الحالة لليوريا، فيروس الحلأ البسيط (HSV)، فيروس الورم الحليمومي البشروي (HPV)، والمشعرة المهبلية تمت مناقشتها بشكل مثير للجدل.

سيناقش هذا الفصل دور الأمراض المنقولة بالجنس في العقم عند الذكور.

آلية العقم عند الذكور بسبب الأمراض المنقولة جنسيا:

التأثير المباشر على النطاف:

تم عزل السلالات البكتيرية المسببة للأمراض المنقولة جنسيا (STDs) من السائل المنوي للمرضى المصابين بتراكيز عالية؛ وجد أن هذه البكتيريا قد يكون لها تأثير ضار مباشر على النطاف عن طريق إحداث موت خلوي مبرمج والنخر مع الانخفاض اللاحق في كية النطاف، الحركة، وتغيير الشكل الطبيعي.

الكائنات البكتيرية الأكثر شيوعا والتي تنتقل عن طريق الأمراض المتصلة بالجنس التي تؤثر على السائل المنوي تتضمن المدتثرة الحثرية، النيسيرية البنية، المفطورة، الميورة، واللولبية الشاحبة.

الكريات البيض في النطاف والإجهاد التأكسدي:

ترتبط الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي بزيادة عدد الكريات البيضاء في السائل المنوي مع زيادة لاحقة في الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى تغيرات تحت خلوية في أغشية النطاف (تخليط الفوفسفوليبيد، ضرر البيروكسيد، وإخراج الفسيفاتيديل سيرين [PS])، الميتوكوندريا (إمكانات غشاء الميتوكوندريا، ΔΨm، والقدرة على الأكسدة). تحتوي أغشية النطاف على مستويات عالية جدا من الدهون الفوسفورية، الستيرولات، والأحماض الدهنية المشبعة والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة؛ لذلك، فإن

خلايا النطاف معرضة بشكل خاص للضرر الناجم عن الإطلاق المفرط لأنواع الأوكسجين التفاعلي (ROS). لذلك، تؤدي زيادة الإجهاد التأكسدي إلى زيادة تفتيت الحمض النووي للنطاف، وانخفاض في كمية النطاف، وحركتها، وحيويتها، وكذلك انخفاض نسبة التشكل الطبيعي للنطاف.

بالإضافة إلى التأثير الخطير لكريات الدم البيضاء في السائل المنوي الناجم عن الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي على معايير السائل المنوي، فإن العلاج بالمضادات الحيوية للأمراض المنقولة بالجنس يزيد من التأثير الضار على خصوبة الذكور. تم توثيق تأثير المضادات الحيوية على تكوين النطاف بشكل جيد.

العقم المناعي:

تم التعرف على الأجسام المضادة للنطاف في مصل الدم والسائل المنوي للمرضى الذين يعانون من الأمراض المنقولة بالجنس وهي، المدتثرة الحثرية، وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV). ومع ذلك، فإن هذه النتائج مثيرة للجدل وهناك حاجة للمزيد من الدراسات لتأكيد دور الأجسام المضادة للنطاف في العقم عند الذكور الناجم عن الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي. الآليات المحتملة هي إما هرمونية عن طريق تثبيط إفراز موجهة الغدد التناسلية، تثبيط الأنزيمات المشاركة في التخليق الحيوي للأندروجين أو التثبيط التنافسي لعمل الهرمونات، التأثير المباشر على تكوين النطاف من خلال الضرر المباشر للظهارة المنتشة، تثبيط وظيفة خلايا سيرتولي، أو تلف الحاجز الدموي الخصيوي.

التهاب الغدد الملحقة عند الذكور (التهاب البروستات، التهاب البربخ، التهاب الخصية، والتهاب الإحليل):

يمكن أن تحدث عدوى الغدة الملحقة مع الأمراض المنتقلة بالجنس إما كموقع رئيسي للعدوى (التهاب الإحليل في حالة عدوى المكورات البنية والمتدثرة الحثرية) أو امتداد للعدوى من الموقع الأساسي. على الرغم من أن هذه العدوى يمكن علاجها، إلا أنها يمكن أن تسبب ضعفا مؤقتا في الخصوبة أو عقما طويل الأمد بسب المضاعفات المتأخرة للعدوى. من المعروف أن التهاب البروستات يسبب العقم سواء كان مرتبطا مع وجود الكريات البيضاء في النطاف أم لا.

يمكن أن يعزى هذا إلى زيادة الإجهاد التأكسدي بسبب الالتهاب. التهاب البروستات المزمن شائع مع العديد من

مسببات الأمراض المنتقلة بالجنس التي تزيد من خطر العقم. قد يكون هذا بسبب اضطراب إفراز الغدة الملحقة مع بيئة ميكروية منوية مضطربة.

قد يؤدي التهاب البروستات المزمن والتندب إلى انسداد قناة القذف جزئيا أو كليا. في هذه الحالات، فإن خصائص معايير السائل المنوي للمرضى تظهر انخفاض حجم السائل المنوي، حامضية السائل، نقص النطاف، وفركتوز سلبي في السائل المنوي.

قد يحدث التهاب البربخ الحاد بسبب بعض الأمراض المنقولة جنسيا، وهي المكورات البنية والكلاميديا. يحدث هذا بسبب رجوع الكائنات المعدية من الاحليل إلى الأسهر ونزولا إلى البربخ. قد يؤدي هذا إلى تليف وتندب البربخ مما يؤدي إلى ضعف معايير السائل المنوي أو فقد النطاف الانسدادي في حالة انسداد البربخ الثنائي، وهو أمر غير شائع نسبيا. التهاب البربخ قد يظهر من خلال ألم حاد في كيس الصفن أو عدم الراحة المصاحب للتورم والطراوة. ومع ذلك، في بعض الأحيان قد يكون غير مصاحب بأعراض، ويمر المرض دون أن يلاحظه أحد ويكتشف مصادفة أثناء تقييم الخصوبة في وقت لاحق من الحياة. قد يشتبه بانسداد البربخ الثنائي عند تقييم مرض يعاني من العقم ويظهر تحليل السائل المنوي حجم سائل منوي طبيعي، نقص النطاف، فركتوز إيجابي في السائل المنوي مرتبط بهرمونات تناسلية طبيعية (الهرمون المنبه للجريب [FSH])، الهرمون الملوتن [LH]، والتستوستيرون). يوجه التاريخ السريري للأمراض المنقولة بالجنس الطبيب إلى احتمال الإصابة بفقدان النطاف الانسدادي الناجم عن الأمراض المنقولة بالجنس. في فحص كيس الصفن، عادة ما يتم الشعور بعقيدات ذيل البربخ في الطرفين أثناء الجس مع حجم خصية طبيعي مع ثبات ووجود أسهر في الطرفين. أفضل طريقة للعلاج في مثل هذه الحالات، تكون الجراحة الترميمية المجهرية (مفاغرة أسهرية بربخية [VE]) مع شفاء بعد الجراحة حوالي 73%-92%، على الرغم من أن المعدل يميل إلى أن يكون أقل لدى الرجال المصابين بالأمراض المنقولة بالجنس بسبب الإصابة المتزامنة بظهارة الأوعية. في حال فشل [VE]، فإن استخراج النطاف من الخصية (TESE) واستخدام النطاف من الخصية من أجل الحقن المجهري داخل الهيولى (ICSI) هو الخيار الوحيد الممكن للمريض كي يكون أبا.

الدور المحدد للأمراض المنقولة جنسيا في العقم عند الذكور:

الأمراض البكتيرية المنقولة جنسيا:

المتدثرة الحثرية:

أكثر أنواع البكتيريا التي تنتقل بالاتصال الجنسي في جميع أنحاء العالم هي المتدثرة الحثرية حيث يتم تشخيص ما يقرب من 100 مليون حالة يوميا.

لا يزال عدد كبير من حالات العدوى لدى الرجال سببا غير مشخص أو غير معالج لعقم الذكور. حوالي 13.3% من الشبان المصابين بعدوى المتدثرة الحثرية التناسلية، مع الموقع الرئيسي لعدوى المتدثرة الحثرية في الرجال وهو الإحليل والتهاب الإحليل من المظاهر الأكثر شيوعا. المناعة المكتسبة من هذه العدوى تشكل وقاية جزئية ويمكن أن تؤدي إلى التهابات متكررة.

التقارير حول تأثير المتدثرة الحثرية على خصوبة الذكور مثيرة للجدل إلى حد كبير. على الرغم من أن البيانات الوبائية قد أشارت إلى وجود علاقة بين الكلاميديا والعقم عند الذكور، إلا أن التأثير الدقيق على السائل المنوي لا يزال محل نقاش. ذكرت بعض الدراسات أنه لا يوجد تأثير للعدوى على أي معايير للسائل المنوي، بينما ذكر البعض الآخر مستويات مختلفة من الخلل في السائل المنوي تتراوح من عيوب السائل المنوي المعزولة إلى التأثير على جميع معايير السائل المنوي، بما في ذلك انخفاض كمية النطاف، الحركة، الحيوية، والتشكل الطبيعي. قد يكون هذا الجدل بسبب الاختلافات في المنهجية بين الدراسات، بما في ذلك طرق مختلفة للكشف عن الكائن الحي، والتوقيت المختلف بين العدوى وتحليل السائل المنوي، والطرق المختلفة في تقييم السائل المنوي.

الآلية الدقيقة للعقم مثيرة للجدل أيضا.

الاستجابة الأولية لعدوى المتدثرة الحثرية هي إنتاج إنترلوكين1 (IL-1)، والذي يؤدي بدوره إلى تحفيز خلايا الدم البيضاء متعددة الأشكال (WBCs). سيؤدي وجود الكريات البيضاء في النطاف إلى زيادة إنتاج ((ROS مع زيادة الإجهاد التأكسدي في السائل المنوي يليه تدهور جميع مقاييس السائل المنوي، وزيادة تلف الحمض النووي ((DNA للنطاف، وضعف ردة فعل الجسيم الطرفي للنطاف. سيؤدي النطاف بنفسه أيضا إلى زيادة (ROS) المرتبطة بعدوى المتدثرة الحثرية حيث أن الكائن الحي الممرض

يحتوي على عديدات السكاريد الدهنية بوفرة على غشائه، والتي ترتبط بمستقبلات CD14)) على النطاف، مما يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من (ROS). أيضا، يعتقد أن المتدثرة الحثرية تسبب العقم المناعي مع زيادة إنتاج الأجسام المضادة للنطاف. ستؤدي العدوى إلى زيادة الاستجابة الخلطية مع الغزو الموضعي للبلاعم، والخلايا اللمفاوية، والخلايا البلازمية، والحمضات، مما يؤدي إلى الإنتاج الموضعي للغلوبيولين المناعي A IgA)) وانتشار الغلوبيولين المناعي M IgM)) والغلوبيولين المناعي IgG) G). الزيادة في الأجسام المضادة للمتدثرة ترتبط بتدهور في معايير السائل المنوي.

النيسيرية البنية:

النيسيرية البنية هي عبارة عن مكورات سلبية الغرام تصيب الإحليل الذكري بشكل عام مما يؤدي إلى التهاب الإحليل. غالبية الحالات تكون بدون أعراض. تظهر الحالات المصحوبة بأعراض عادة مع التهاب الإحليل الشديد مع وجود إفرازات بولية باللون الأصفر المخضر الكلاسيكي في غضون 7 أيام من الجماع غير المحمي. مع عدوى المكورات البنية المتكررة أو العلاج غير الكافي، قد تظهر مضاعفات مثل التهاب البروستات، التهاب البربخ، التهاب الخصية، أو في حالات نادرة تسمم الدم وخاصة في مرضى نقص المناعة. الاستجابة المناعية الموضعية لعدوى المكورات البنية واقية للغاية مع الالتهاب الشديد في موقع العدوى الموضعي; ومع ذلك، يتضح أن الاستجابة الخلطية دقيقة للغاية من خلال ارتفاع معدل التكرار. قد يكون هذا بسبب الاختلاف المستضدي لجزيئات السطح الرئيسية وقمع الاستجابة المناعية للمضيف الإشارة القادمة من البكتيريا.

يعد السيلان البني من الأمراض المنقولة بالجنس المنتشرة بشكل كبير مع زيادة حدوث المرض في السنوات الأخيرة. أبلغت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) عن حوالي 470000 حالة في الولايات المتحدة وحدها في عام 2016 مقارنة بحوالي 350000 حالة في عام 2012.

على الرغم من انتشاره بشكل كبير، إلا أن البيانات المتوفرة محدودة للغاية من حيث ربط داء السيلان بالعقم عند الذكور. في دراسة محتملة ل 45 رجلا يعانون من التهاب الإحليل بالمكورات البنية والتهاب البربخ- التهاب الخصية، أظهر60% من الرجال معايير غير طبيعية للسائل المنوي بعد عامين من الإصابة، بما في ذلك 3 من 14 مريضا أنجبوا الأطفال قبل الإصابة. في

دراسة أخرى أجريت في الأردن بواسطة Abusarah وآخرون، أفادوا أنه تم اكتشاف الحمض النووي (DNA) للنيسيرية البنية في 6.5% من الرجال المصابين بالعقم و0% لدى الرجال الذين يتمتعون بالخصوبة (P<0.5). في السويد تم الإبلاغ عن أن استئصال السيلان مرتبط بانخفاض معدلات العقم الثانوي.

الآلية التي من خلالها يمكن أن تسبب المكورات البنية العقم عند الذكور تتضمن زيادة عدد الكريات البيضاء في السائل المنوي مع الزيادة اللاحقة في الإجهاد التأكسدي وله تأثير سلبي على جميع معايير السائل المنوي.

أيضا، قد يؤدي التهاب البربخ والتهاب البروستات إلى انسداد السبيل المنوي وقد يصل الأمر إلى فقدان النطاف في حال الإصابة الثنائية الجانب. أخيرا قد يؤدي التهاب الخصية-التهاب البربخ إلى تثبيط تكوين النطاف.

أنواع الميورة الحالة لليوريا:

يسكن إحليل الذكر وبشكل طبيعي الميورة (الميورة الحالة لليوريا [UU] والميورة الصغيرة)، مما قد يلوث السائل المنوي. الميورة الحالة لليوريا (UU) هي الأنواع التي تشارك بشكل رئيسي في التهابات الجهاز التناسلي وقد تسبب العقم عند الذكور. الميورة الحالة لليوريا (UU) هي بدون أعراض ولكن قد تؤدي إلى التهاب الإحليل والتهاب البربخ، أو تسبب ضعف في وظيفة الغدد الجنسية الملحقة.

أبلغت العديد من الدراسات عن ارتفاع معدل انتشار (UU) في الرجال المصابين بالعقم بنسبة تتراوح من 5% إلى 42%. ذكرت دراسات أخرى معدل انتشار أدنى للميورة الحالة لليوريا (UU) تتراوح من 15.4% إلى 27.6%.

ومع ذلك، فإن البيانات المتعلقة بتأثير عدوى (UU) على الخصوبة مثيرة للجدل. أشارت بعض الدراسات إلى عدم وجود تأثير على معايير السائل المنوي، وذكر آخرون انخفاض كبير في كمية النطاف، الحركة، والحيوية، والتشكل الطبيعي. تم الإبلاغ عن زيادة في لزوجة السائل المنوي وانخفاض في درجة الحموضة (PH)في السائل المنوي في مرضى العقم المصابين ب (UU)، مما يشير إلى وجود خلل وظيفي في الغدد الملحقة والتهاب البروستات، مما قد يؤثر على الخصوبة. وعلاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن زيادة الإجهاد التأكسدي مع آثار ضارة على النطاف. تم اقتراح وجود مستضد تفاعلي محتمل بين (UU) وبروتينات غشاء النطاف عند استخدام لطاخة (Western) للكشف عن وجود (UU) في السائل المنوي المأخوذ من الرجال الذين يتمتعون بالخصوبة والرجال

المصابين بالعقم، مما قد يشير إلى العقم المناعي الناجم عن (UU).

وجدت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن عدوى (UU) يمكن أن تؤثر على كمية النطاف وحركتها وكذلك سلامة الحمض النووي (DNA) والتشكل.

Xu وآخرون وجدوا أن 33% من الفئران المصابة بعدوى (UU) كانت عقيمة، وحتى أولئك الذين يمكنهم تلقيح شركائهم، كان النسل أصغر بكثير مقارنة بالفئران غير المصابة. أبلغت إحدى الدراسات عن انخفاض في حركة النطاف عند احتضانها مع ((UU. يظهر المجهر الإلكتروني مجموعات من (UU) مرتبطة بالنطاف المشوهة.

ذكرت دراسة أخرى أنه عندما تم احتضان النطاف البشرية مع UU))، كان هناك انخفاض حسب الجرعة والوقت في حركة النطاف وحيويتها بالإضافة إلى زيادة تلف الحمض النووي (DNA) للنطاف. العلاج بالدوكسيسيكلين لمدة 10 أيام أدى إلى تحسن كبير في كل من قابلية البقاء والحركة. يمكن أن تؤثر عدوى (UU) على الحمض النووي (DNA) للنطاف ونوعية النطاف سلبا على نتائج التلقيح الاصطناعي (IVF) مع انخفاض معدل الحمل في السائل المنوي المصاب ب (UU) مقارنة بالسائل المنوي الطبيعي.

المفطورة:

المفطورة البشرية (MH) والمفطورة التناسلية (MG) يستعمران الجهاز التناسلي الذكري والأنثوي. عادة ما تكون بدون أعراض، لكنها قد تؤدي إلى التهاب الإحليل. يختلف انتشار المفطورة باختلاف طريقة الكشف.

تم الكشف عن المفطورة في عينات بول 41% من المرضى الذين يعانون من التهاب الإحليل المتكرر; ومع ذلك، عند الكشف عن الكائن الحي في السائل المنوي، تم العثور على (MH) و (MG) في 9.6% و4.8% على التوالي من الرجال المصابين بالعقم مع انتشار أعلى بين الرجال الذين يعانون من فقد النطاف.

دور المفطورة في العقم عند الذكور مثير للجدل، ولكن هناك بعض الأدلة التي تشير إلى تأثيره الضار على الخصوبة. ذكرت بعض الدراسات تدهور في السائل المنوي مع العدوى بالمفطورة، بما في ذلك زيادة لزوجة السائل المنوي، وانخفاض كمية النطاف، والحركة. تم العثور على المفطورة مرتبطة بالنطفة، مما قد يؤدي إلى إصابة الشريكة الأنثى. في الدراسات المختبرية، تم العثور على أن هذا الارتباط يزيد من تراص النطاف مع ما يترتب على ذلك من انخفاض في

الحركة كما ارتبط بزيادة القدرة التلقيحية والتفاعل الجسيمي.

اللولبية الشاحبة:

اللولبية الشاحبة مسؤولة عن التسبب في مرض الزهري (السفلس) مع ما يقارب من 12 مليون حالة جديدة سنويا في جميع أنحاء العالم.

لم يتم توثيق تأثير اللولبية الشاحبة على خصوبة الذكور بشكل جيد; ومع ذلك، هناك عدد من النظريات التي تربطه بالعقم. يمكن أن يحدث انسداد البربخ بسبب التهاب البربخ الزهري. يمكن أن تدمر مفرزات مرض الزهري الثالثي أنسجة الخصية في حالات التهاب الخصية الزهري. أيضا التهاب باطن الشريان الساد الموجود في الزهري الثالثي والخلقي قد يؤدي إلى خصيتين صغيرتين ومتليفتين. أخيرا يمكن أن يؤدي الزهري العصبي والتابس الظهري على العقم عند الذكور عن طريق التسبب في ضعف الانتصاب أو القذف.

تأثير مرض الزهري على الحمل شديد. بالإضافة إلى الانتقال العمودي للأجنة وتطور مرض الزهري الخلقي، يحدث الإجهاض والإملاص تقريبا في 50% من الحالات المصابة ووفيات الرضع في أكثر من 10% من الحالات. ولهذا كان تحري مرض الزهري لجميع الأزواج الذين يذهبون إلى العلاج بطفل الأنبوب إجبارياً.

العدوى الفيروسية للسائل المنوي:

للفيروسات طرق مختلفة للعدوى والانتشار. يعد السائل المنوي أحد المصادر المهمة حيث يمكن للفيروسات أن تصيب الخلايا مثل الخلايا النطفية، والخلايا اللمفاوية، والبلاعم. لا تتأثر الخلايا المنوية فقط، بل يمكن أيضا أن تصاب البلازما المنوية. يمكن أن تحدث العدوى الفيروسية في الجهاز التناسلي، بما في ذلك السائل المنوي، لها تأثيرات كبيرة على الخصوبة لدى الإنسان عن طريق تغييرات مختلفة في الغدد الصماء ووظائف الإنجاب. أحد الجوانب المهمة التي يجب مراعاتها هو أن العدوى الفيروسية في السائل المنوي والأنسجة التناسلية لا تعني التغييرات في وظيفتها فقط، ولكنها تشمل أيضا انتقال هذه العدوى إلى البشر الآخرين سواء إلى شركاء جنسيين آخرين أفقيا أو إلى الأجيال القادمة عموديا. بشكل عام، يعتبر علاج مثل هذه العدوى أمرا صعبا للغاية حيث يمكن أن يكون للأدوية تأثير ضار على معايير السائل المنوي ووظيفة الخصية.

الآن مع أهمية وتأثير هذه العدوى، تم إجراء مسح فيروسي مفصل في العديد من الدول بما في ذلك الولايات المتحدة والمملكة المتحدة للمرضى الذين يختارون المتابعة بتقنيات الإنجاب المساعدة (ART). سنناقش بإيجاز بعض الالتهابات الفيروسية الشائعة التي تمت مقابلتها أثناء تقييم العقم لدينا ونبرز تأثيرها على القدرة الإنجابية.

فيروس الورم الحليمومي البشروي (HPV):

يعد فيروس الورم الحليمومي البشروي من أكثر الأمراض التي تنتقل بالاتصال الجنسي انتشارا بين النساء والرجال، ومن بين 100 سلالة من فيروس الورم الحليمومي البشروي، يرتبط من 40-50 سلالة تقريبا بعدوى الجهاز التناسلي وقد أظهرت سلالات معينة ارتباطا قويا بالأورام الخبيثة مثل فيروس الورم الحليمومي البشروي 16 و18 و45. تختلف عدوى فيروس الورم الحليمومي البشروي بين الرجال عن تلك التي تصيب النساء حيث أن هناك تاريخيا طبيعيا مختلفا للفيروس نفسه. عادة ما يتم استئصاله وتبقى نسبة صغيرة فقط من الحمل الفيروسي في الذكور بعد الإصابة. تم عزل فيروس الورم الحليمومي البشروي من الأنسجة التناسلية الذكرية (الخصيتين، البربخ، والأسهر) والسائل المنوي. تم تطبيق طرق مختلفة للكشف والأكثر شيوعا ودقة هو تفاعل البولميراز المتسلسل (PCR) وتقنيات التهجين الموضعي (FISH) في مزارع السائل المنوي.

كان هناك جدل حول تأثير فيروس الورم الحليمومي البشروي على الخصوبة بين العديد من الدراسات المنشورة، Lee)) وآخرون اقترحوا أن الخصوبة محفوظة مع الإصابة بفيروس الورم الحليمومي البشروي وأكد (Schillaci) وآخرون نفس النتائج التي تفيد بأن عدوى فيروس الورم الحليمومي البشروي ليس لها تأثير على معايير السائل المنوي. ومع ذلك (Bezold وForesta) وآخرون أظهروا بوضوح انخفاض حركة النطاف وتركيزها في الذكور المصابين بفيروس ورم الحليموم البشروي. علاوة على ذلك، ذكر (Lai) وآخرون (Forestag) وآخرون الآثار الضارة لفيروس ورم الحليموم البشروي على معايير السائل المنوي، بما في ذلك قدرة الإخصاب المنخفضة وإنتاج الأجسام المضادة للنطاف والتي تساهم في إمكانية العقم لمرضى فيروس الورم الحليمومي البشروي. مع الحمل الطبيعي، لم يلاحظ أي اختلاف في وتيرة الإجهاض بين الأزواج المعرضين لفيروس الورم الحليمومي البشروي مقارنة بالأزواج غير المعرضين. ومع ذلك، وجد أن

معدلات الإجهاض كانت أعلى مع التلقيح الاصطناعي في الأفراد المصابين بفيروس ورم الحليموم البشروي.

حاليا، يهدف العلاج إلى الوقاية من عدوى فيروس الورم الحليمومي البشروي من خلال اللقاحات الموصى بها لكلا الجنسين.

تقتصر طرق العلاج الأخرى على آثار العدوى الفيروسية وتتم عن طريق إزالة الأنسجة المصابة بفيروس الورم الحليمومي البشروي (ثآليل القضيب عند الرجال وآفات عنق الرحم عند النساء). أظهرت التقنيات الجديدة لغسل النطاف وإزالة فيروس ورم الحليموم البشروي من خلال دمج (HeparinIII) نتائج واعدة تسمح بالحمل الخالي من فيروس الورم الحليمومي البشروي في الدراسات الحديثة.

فيروس نقص المناعة البشرية (HIV):

يمكن تقسيم فيروس نقص المناعة البشرية إلى نوعين فرعيين رئيسيين لهما نوع مختلف من التاريخ الطبيعي والإمراضية. يعتبر (HIV-1) مسؤولا عن معظم معدلات الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية العالمية لأنه ينتقل بسهولة. يمكن أن تكون طرق الانتقال الرئيسية من خلال الجماع، عن طريق الدم، وعموديا من الأم إلى الطفل.

السائل المنوي هو الناقل الرئيسي عند الذكور. يؤدي وجود الفيروس في السائل المنوي إلى تكاثر الفيروس في القناة المنوية. الرجال الذين ثبتت إصابتهم بفيروس نقص المناعة البشرية يظهرون نسبة أعلى من النطاف ذات الأشكال غير الطبيعية وتلف الحمض النووي مما يشير إلى انخفاض تركيز النطاف، وهذا ما يعيق عملية تكوين النطاف. يختلف حمل فيروس نقص المناعة البشرية في السائل المنوي باختلاف العوامل مثل مرحلة العدوى والمرض، ووجود التهاب في الجهاز التناسلي، وما إذا كان الشخص في حالة تأهب للعلاج المضاد للفيروسات أم لا.

يعتقد أن التأثير الرئيسي لفيروس نقص المناعة البشرية على العقم يرجع إما إلى الغزو المباشر للجهاز التناسلي الذكري مع التكاثر أو بشكل غير مباشر من خلال عملية مناعية والتهابات ضخمة تتضمن تعبيرات مختلفة من السيتوكينات والكيموكينات (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 MCP-1 GM-CSF) مما سبب حركية غير طبيعية للنطاف، وتشكلها، وتركيزها. (Crum-Cianflone) وآخرون ذكروا أيضا أن فيروس نقص المناعة البشرية يسبب قصور في الغدد

التناسلية، مما يؤثر على تكوين النطاف وعدد النطاف.

لأن معدلات فيروس نقص المناعة البشرية في جميع أنحاء العالم كانت على تزايد تمت مناقشة تأثيرها على الخصوبة على نطاق واسع، بطرق مختلفة للتغلب على هذا التأثير ثم تطويره. الأحدث يستخدم (ART)، إما التلقيح داخل الرحم (IUI) أو (IVF) في الذكور المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية بعد تطبيق إجراءات غسل النطاف وعلاج الأشخاص بنظام العلاج المضاد للفيروسات النشط للغاية (HAART). وقد أسفر ذلك عن نتائج ناجحة في ولادة أحياء دون أي انتقال للفيروس إلى الأم أو الطفل.

فيروس الحلأ البسيط (HSV):

هناك نوعان من فيروس الحلأ التناسلي; (HSV-1) و(HSV-2).

يسبب (HSV-1) آفات فموية وأحيانا تناسلية، ويعتبر (HSV-2) السبب الأكثر احتمالا للإصابة بالحلأ التناسلي. العدوى يمكن أن تحدث من خلال الاتصال المباشر أو غير المباشر مع الآفات التناسلية.

تم الإبلاغ أن (HSV-1)) و(HSV-2) يمكن أن ينتقلوا عموديا أثناء الحمل أو ولادة الطفل. (HSV) يمكن عزله من السائل المنوي، الخصية، وأنسجة البروستات.

كان انتشار عدوى فيروس الحلأ البسيط متذبذبا على مر العقود حيث اختلف كثيرا مع الطريقة المستخدمة في الكشف. (Kapranos)) وآخرون أبلغوا عن وجود (DNA) الحلأ البسيط في 49.5% من عينات السائل المنوي للرجال المصابين بالعقم مع معايير غير طبيعية متداخلة مع اختبار (PCR)، بينما (Abdulmedzhidova) وآخرون ذكرت 25% بالكشف باستخدام طريقة الزراعة السريعة. علاوة على ذلك، (Bezold) أبلغوا عن اكتشاف 3.7% باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل الدلالي (PCR).

يعتقد أن فيروس الحلأ البسيط يؤثر على معايير السائل المنوي وإمكانية الخصوبة من خلال آليات مختلفة. إحدى النظريات هي أن الحلا البسيط يسبب موت الخلايا المبرمج للخلايا التناسلية، وبالتالي يضعف تكوين النطاف. (Klimova) وآخرون ذكروا أن حركة النطاف تتأثر بشكل رئيسي بعدوى فيروس الحلأ البسيط، في حين أن (Bezold) يعزو العقم في المصابين بفيروس الحلأ البسيط إلى ضعف وظائف البربخ والبروستات الناجم عن انخفاض تراكيز ألفا جلوغوزيداز والسيترات في عينات السائل المنوي إيجابية الاصابة بفيروس الحلأ البسيط.

أخيرا (Bocharova) وآخرون افترضوا أن فيروس الحلأ البسيط يستقر في رأس النطفة الطبيعية شكلا مما يسبب معايير غير طبيعية للسائل المنوي. أمر واحد مثير للجدل ولا يزال بحاجة إلى مزيد من الدراسات هو فيما إذا كان يمكن انتقال فيروس الحلأ البسيط عن طريق (ART) أم لا.

الفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV):

الفيروس المضخم للخلايا هو من عائلة الفيروسات الحلئية وهو فيروس مهم يتسبب في عواقب وخيمة ومهددة للحياة على وجه الخصوص في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة ومرضى الزرع. تم عزله من إفرازات مختلفة من البلعوم، البول، البراز، إفرازات المهبل وعنق الرحم، الدم، الحليب، والسائل المنوي.

لا يعد الانتقال الجنسي هو الطريق الرئيسي للعدوى ولكنه يحدث عادة عندما تتلوث الغدد الملحقة بعدوى الفيروس. يمكن للفيروس أن يصيب الأنسجة التناسلية الذكرية المختلفة، على سبيل المثال، البربخ، الأسهر، البروستات، الحويصلات المنوية، وحتى النطاف نفسها.

على غرار فيروس الورم الحليمومي البشروي، هناك علاقة غير منسجمة بين الفيروس وإمكانية الخصوبة حيث تنكر بعض الدراسات أي تأثير على ذلك، والبعض الآخر يشير إلى تأثير معايير السائل المنوي الإيجابية الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا البشرية. يعتقد أن للفيروس المضخم للخلايا البشرية تأثير سام على السائل المنوي. الاستجابة الالتهابية المزمنة المرتبطة بالفيروس المضخم للخلايا البشرية على الجهاز البولي التناسلي مع زيادة الأكسدة الإجهادية هو مفتاح العقم عند هؤلاء المرضى. معايير السائل المنوي تظهر عادة انخفاض في الحركة مع زيادة في الأشكال غير الطبيعية مع احتمال إصابة النطاف نفسها بالعدوى، مما يؤدي إلى انتشار الفيروس.

حاليا، يتم تنفيذ إجراءات الغسيل أثناء المعالجة ب (ART) تهدف إلى القضاء على الفيروس أو الحد منه، ولكن لاتزال غير كافية لتجنب انتقال الفيروس تماما أثناء التلقيح الاصطناعي.

فيروس التهاب الكبد b ((HBV)):

تعتبر عدوى فيروس التهاب الكبد B)) تحديا مثل فيروس نقص المناعة البشرية لأن هذا الفيروس موجود في العديد من سوائل الجسم بما في ذلك

السائل المنوي ويمكنه بسهولة اختراق الجينوم وعبر حواجز أنسجة الدم.

ينتقل فيروس التهاب الكبد (B) عبر طرق متعددة مثل الفترة المحيطة بالولادة، الحقن، والجنس. اكتشف (Huangg Qian) وآخرون من خلال طرق (FISHg PCR) أن فيروس التهاب الكبد (B) يمكن أن يندمج مع جينومات النطاف، مما يتسبب في عواقب وراثية وطفرات يمكن نقلها عموديا بسهولة إلى الأجيال القادمة.

افترض (Aitkeng Kang) وآخرون أن فيروس التهاب الكبد (B) يولد أنواع الأوكسجين التفاعلية التي تسبب خللا وظيفيا في النطاف، وزيادة نفوذية الغشاء، مما يؤدي إلى فقدان الأيونات اللازمة لحركة النطاف والمساهمة في العقم عند الذكور. تظهر معايير السائل المنوي لدى الذكور المصابين تأثر في العدد، التشكل، الحركة، وأيضا موت الخلايا المبرمج للخلايا المنتشة، مما يؤدي إلى انخفاض معدلات نجاح عمليات التلقيح الاصطناعي في الأفراد إيجابيي فيروس التهاب الكبد (B) مع نتائج ضعيفة لنقل الأجنة.

فيروس التهاب الكبد c (HCV) :

على الرغم من أن فيروس التهاب الكبد (C) لديه نسبة منخفضة جدا لمعدلات الانتقال الجنسي والعمودي (تصل إلى 5% فقط)، كما أن الكشف عن الحمل الفيروسي لدى الأفراد المصابين منخفض جدا، إلا أن إهمال الفيروس أمر مستحيل، حيث تتراوح معدلات الانتشار المبلغ عنها من 0% إلى 30% في دراسات تشخيص السائل المنوي.

يمكن عزل فيروس التهاب الكبد (C) بشكل أساسي من البلازما المنوية ونادرا من النطاف. وهو مرتبط بمعايير السائل المنوي غير الطبيعية مثل قلة العدد، وانخفاض القدرة على الحركة، وزيادة الأشكال غير الطبيعية. يعزى ذلك إلى ارتفاع مستوى (ROS)، اختلال الصيغة الصبغية للنطاف، موت الخلايا المبرمج، والتنخر. تم الإبلاغ عن انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون في المرضى المصابين بالفيروس مع مستويات عالية من الاستراديول والبرولاكتين مقارنة بالأشخاص الأصحاء، مما يؤثر أيضا على تكوين النطاف.

من الممكن نظريا انتقال الفيروس أثناء التلقيح الاصطناعي. لسوء الحظ، لم يتم توثيقه جيدا.

على الرغم من أن العلاج المضاد للفيروسات موصى به لتقليل الحمل الفيروسي، فقد ظهر في الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن هذه الأدوية تحتوي على تأثيرات سامة ومسخية على الخلايا الجنينية. حتى الآن، يوصى بتحضير السائل المنوي

بطرق طرد مركزي مختلفة الكثافة وتظهر النطاف في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد (C).

عدوى الأوالي للسائل المنوي:

تعتبر المشعرات المهبلية أكثر الكائنات الحية شيوعا والتي تسبب داء المشعرات، الذي يصيب ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم.

تؤثر بشكل أكثر شيوعا على النساء اللواتي تظهر لديهن أعراض مختلفة مثل، التهاب عنق الرحم، التهاب الإحليل، والتهاب المهبل، وأمراض التهاب الحوض، في حين أنه في الرجال يكون بشكل رئيسي بدون أعراض ويخفى بتأثير الزنك البروستاتي السام للخلايا، مما يجعل الإمراضية المتعلقة بالأوالي بلا حماية. وجدت المشعرة المهبلية بواسطة (Flint) وآخرون في حوالي 72% من السكان الذكور بدون أعراض، لذلك، قد يظل غير مشخص ويستمر لفترة أطول من الوقت، مما يؤدي إلى المزيد من المضاعفات، بما في ذلك العقم عند الذكور. بمجرد ظهور الأعراض، يصاب الرجال بالتهاب الإحليل، التهاب البربخ، والتهاب البروستات. المشعرة المهبلية مسؤولة أيضا عن انتقال العدوى الأخرى وتزيد من خطر انتقال فيروس نقص المناعة البشرية.

الآلية التي تسبب بها المشعرة المهبلية العقم غير واضحة، وجميع التفسيرات مستمدة من تأثيرها على الخلايا والأنسجة الأخرى. تبدأ جزئيات مختلفة سامة للخلايا، التي لها نشاط بيرفورين لتشكيل مسام في أغشية الخلايا مما يؤدي إلى تلف، وإفراز عوامل تحلل الفوسفوليباز A2 التي تساهم أيضا في تحلل الخلايا وتدميرها والتي يعتقد أنها تسبب العقم عند الذكور.

أخيرا، السيتوكينات المنشطة للالتهابات بواسطة المشعرة المهبلية كما ذكر (Sutcliffe) وآخرون يعتقد أنه مهم للخصوبة عند الذكور المصابين.

نظرا لاختلاف أعراض المشعرة المهبلية بين الرجال والنساء، يجب أن يكون هناك مستوى عال من الشك، والأهم من ذلك، أن أداة التشخيص الجيدة أمر بالغ الأهمية.

في الآونة الأخيرة، يمكن لطرق التشخيص الجزيئي والاختبار اكتشاف الكائن الحي بكفاءة مقارنة بتقنيات الزرع التقليدية.

النتيجة:

يمكن أن تؤثر الأمراض المنقولة جنسيا المختلفة على خصوبة الذكور من خلال آليات مختلفة، بما في ذلك تقيح النطاف، زيادة الإجهاد التأكسدي، موت الخلايا المبرمج المباشر لخلايا النطاف، والأسباب المناعية، أو الالتهابات في الجهاز البولي التناسلي والغدد الذكرية الملحقة. قد يشمل تأثير الأمراض المنقولة جنسيا على معايير السائل المنوي تدهور في عدد النطاف، الحركة، والتشكل، بالإضافة إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وتفتيت الحمض النووي (DNA) للنطاف. تأثير الأمراض المنقولة جنسيا على الخصوبة تمتد لتؤثر على الحمل المساعد بالإضافة إلى زيادة تشوهات الأجنة ومعدل الإجهاض.

9

متلازمة كلاينفلتر
Klinefelter syndrome

Mark Johnson, Tarek M. A. Aly, and Amr Abdel Raheem

مقدمة:

في جميع أنحاء العالم يؤثر العقم (الذي يُعرِّف بأنه عدم القدرة على الحمل بعد عام واحد من المحاولة) على 10٪ -15٪ من الأزواج، ويعزى في 30٪ -40٪ من الحالات إلى الشريك الذكر. يشكل العقم مجهول السبب حوالي 15٪ من حالات العقم عند الذكور. اقترحت الدراسات الحديثة حول العقم مجهول السبب عند الرجال وجود ارتباط بين الهرمونات بما فيها الهرمون اللوتيني (LH) والتستوستيرون وهرمون تحفيز جريب المصلي (FSH) والعوامل الوراثية (على سبيل المثال تشوهات النمط النووي وحذف الكروموسوم Y).

إن أكثر شذوذات الصبغيات الجنسية شيوعا بين الرجال المصابين بالعقم بين الرجال المصابين بالعقم هو متلازمة كلاينفيلتر (KS) يصيب 3٪ -4٪ يمكن أن يتسم KS بانعدام النطاف (الغياب التام للحيوانات المنوية في سائل القذف)، خلل في تكوين الأنابيب المنوية، الخصيتين الصغيرتين، ارتفاع تراكيز GNRH في الدم، وقصور الغدد التناسلية. يعاني ما يقرب من 10٪ - 12٪ من الرجال الذين يعانون من انعدام النطاف من KS، ويتم تشخيص معظم الرجال متأخراً أو لا يتم تشخيصهم على الإطلاق. لا تزال الآلية المسببة للأمراض التي تؤدي إلى الخلل الحاصل للحيوانات المنوية لدى المصابين بـ KS غير معروفة. تم التعرف على KS لأول مرة في عام 1942 في مجموعة من تسعة مرضى لديهم نمط ظاهري

يتميز بنقص النطاف وارتفاع FSH والتثدي وتضخم الخصية. ومع ذلك على الرغم من وصف KS لأول مرة منذ 76 عامًا إلا أن العديد من العوامل المتعلقة بالتباين الظاهري بين السكان لا تزال غير واضحة. في عام 1959 تم تحديد صبغي جنسي إضافي X في النمط النووي لمرضى KS، مما يتيح الكشف والمتابعة من داخل الرحم.

الخلفية الوراثية:

حوالي 80٪-90٪ من مرضى KS لديهم نمط نووي XXY,47، مع 10٪-20٪ المتبقية:47iXqY48 , 48XXYY ,XXXY (كروموسوم X غير طبيعي بنيويًا على سبيل المثال X isochromosome) أو نمط نووي فسيفسائي لخطين وراثيين مختلفين مثل XXY/46XY47. يحدث عدم الانفصال حين تفشل الكروموسومات الجنسية في الانفصال أثناء تكوين البويضات في الانقسام المنصف الأول (50٪ من حالات الحدوث) أو الانقسام المنصف الأول (40٪ من الحالات) في تكوين الحيوانات المنوية أو أثناء تكوين البويضات في الانقسام المنصف الثاني (10٪ من مرات الحدوث) ويُعتقد أنها الآلية الكامنة وراء الصبغي X الإضافي. وبشكل أقل شيوعًا (حوالي 3٪) يحدث عدم الانفصال أثناء التطور الجنيني المبكر في البويضة الملقحة.

الانتشار:

يقدر معدل انتشار KS بواحد من كل 650 من الذكور حديثي الولادة، مع اكتشاف 10٪ من الحالات قبل الولادة و3٪ يتم اكتشافها بسبب مشاكل سلوكية أو تأخر في النمو، و2٪ يتم اكتشافها بسبب التثدي أو تأخر البلوغ و17٪ تم تشخيصهم في مرحلة البلوغ بسبب العقم أو قصور الغدد التناسلية. وبالتالي مع تقنيات التشخيص الحالية من المحتمل أن يظل حوالي 68 ٪ من الذكور المصابين بـ KS غير مشخصين. لا يتسبب KS بقصور الغدد التناسلية ووجود الصبغيات غير الطبيعية المرتبطة بهذه الحالة فقط بل يرتبط أيضًا بالأمراض الاستقلابية والأمراض النفسية والاجتماعية وزيادة الميل للإصابة ببعض الأورام الخبيثة.

الصورة السريرية:

يتصف الذكور المصابين بـ KS بشكل عام بالقامة الطويلة، سيقان طويلة مع جذع قصير نسبيًا (بسبب تأخر إغلاق مشاش العظام الطويلة الثانوي لقصور الغدد التناسلية)، الخصيتين صغيرتين وقاسيتين، قصور الغدد التناسلية وانعدام النطاف أو قلة النطاف الشديدة (السائل المنوي ذو تركيز منخفض من الحيوانات المنوية).

الصورة السريرية لـ KS ناتجة عن قصور الغدد التناسلية وقصور الخصية. وتجدر الإشارة إلى أن هذا الوصف المعمم يستند إلى الحالات الأكثر شدة (أي أولئك الذين يطلبون المساعدة الطبية)، وقد توجد علامات وأعراض أقل حدة في الأشخاص الذين يعانون من أشكال أقل حدة من المتلازمة. ارتبط 78 مرض متعلق ب KS بانخفاض متوسط العمر بمقدار 2.1 سنة. وتشمل عوامل الخطورة المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل ارتفاع مخاطر تجلط الدم (الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية)، ومقاومة الأنسولين، والسمنة، والمتلازمة الاستقلابية ومرض السكري. زيادة خطر الإصابة ببعض الأمراض المعدية والأورام الخبيثة مثل سرطان الثدي والأورام اللمفاوية وأورام الخلايا المنتشة، وأمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية(SLE) والتهاب المفاصل الروماتيدي والصرع وتسوس الأسنان وهشاشة العظام. يبدو أيضًا أن العلاقة بين الانخفاض في متوسط العمر المتوقع والنمط النووي عشوائي مع عدم تحديد فرق كبير بين النوع الأكثر شيوعًا (47، XXY) والأنواع الأقل شيوعًا (الأنماط النووية مع أكثر من صبغي X إضافي والفسيفساء).

معطيات السائل المنوي:

العرض الأول للرجال الذين يعانون من KS هو العقم بشكل شائع. KF هو الشذوذ الأكثر شيوعًا في النمط النووي الذي يوجد عند الرجال المصابين بالعقم حيث تبلغ نسبة انتشاره حوالي 3٪ وتصل إلى 10٪ لدى الرجال المصابين بفقدان النطاف غير الانسدادي (NOA). يعد وجود الحيوانات المنوية المتحركة في السائل المنوي للرجال الذين يعانون من KS غير الفسيفساء أمرًا نادرًا (10 ٪) وسيكون هؤلاء الرجال يعانون من قلة نطاف شديدة. أظهر تحليل السائل المنوي في الغالبية العظمى من هؤلاء الرجال (90٪) فقد النطاف. على الرغم من ذلك كانت هناك بعض التقارير عن حدوث حمل تلقائي مع KS. لكن هذه الحالات نادرة جدًا. يُعتقد أن الرجال الذين يعانون من KS الفسيفسائية لديهم مناطق بؤرية في الخصيتين فيها خلايا منتشة طبيعية قادرة على الخضوع للانقسام المنصف والانقسام الخيطي وتكوين الحيوانات المنوية وبالتالي فإن هؤلاء الرجال أكثر عرضة لوجود حيوانات منوية في السائل المنوي ومن المرجح أن يكون لديهم استخراج جراحي للحيوانات المنوية (SSR) أكثر من الرجال الذين يعانون من KS غير الفسيفسائية. أفاد بعض المؤلفين أن أعداد الحيوانات المنوية

تبدو قابلة للمقارنة بين الرضع المصابين ب KS والرضع أحاديي الصبغي X. بينما يقترح آخرون أن عملية انخفاض الخلايا الجرثومية تتقدم ببطء طوال حياة الجنين والرضع وخلال الطفولة. لوحظ انخفاض حاد في عدد الخلايا المنتشة مع بداية سن البلوغ في مرضى KS. يتم إيقاف الحيوانات المنوية مفرطة الصبغيات التي تتطور من خلال الانقسام الاختزالي في مرحلة الخلايا المنوية الأولية. يمكن أن يُعزى ذلك إلى عاملين: وجود كروموسوم X إضافي يتداخل مع الانقسام الاختزالي والجرعة الإضافية من تعبير TEX11 وهو جين مرتبط بـ X متورط في الانقسام الاختزالي بسبب عدم اكتمال تنشيط النسخة الإضافية من جينات الكروموسوم X. تلعب خلايا سيرتولي ولايديغ المختلة دورًا إضافيًا في تقليل تكوين الحيوانات المنوية لدى مرضى KS من خلال توفير بيئة دون المستوى المطلوب لتكوين الحيوانات المنوية.

الاستقصاءات:

تحليل السائل المنوي في KF يظهر فقد النطاف أو قلة النطاف الشديدة. المظهر الهرموني التناسلي للذكور يبدي ارتفاعًا في FSH وLHg والتستوستيرون الكلي يكون حدي أو منخفض. تظهر خزعة الخصية خلل أنبوبي وتليف مع مناطق تضخم خلايا لايديغ. يُظهر الإيكو الصفني انخفاضًا في حجم الخصية ومناطق ناقصة الصدى تتوافق مع مناطق تضخم خلايا لايديغ. ومع ذلك يتم تحديد التشخيص عن طريق النمط النووي.

العلاج:

يتكون علاج KF بشكل أساسي من علاج قصور الغدد التناسلية عن طريق بدائل التستوستيرون. وبالنسبة للرجال الذين يبحثون عن الخصوبة فيمكن اللجوء إلى SSR يتبعه حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى (الحقن المجهري). لقد مر أكثر من 22 عامًا منذ أول عملية SSR ناجحة لرجل مصاب بـ KS وأكثر من 20 عامًا منذ أول حمل ناجح باستخدام استخراج الحيوانات المنوية من الخصية (TESE) / الحقن المجهري. على مدار هذه الفترة نجح أكثر من 100 رجل في إنجاب الأطفال باستخدام تقنيات الإنجاب الاصطناعي. استنادًا إلى بيانات المسح وجد Maiberg وآخرون أن الأبوة هي قضية مهمة للأزواج المصابين بـ KS وأن هؤلاء الأزواج يظهرون موقفًا إيجابيًا من تقنيات الإنجاب الاصطناعي. قبل هذه الأوراق البحثية الأساسية كان على الأزواج الذين لديهم الشريك الذكر المصاب KS

استخدام الحيوانات المنوية المتبرع بها أو التفكير في التبني.

تحضير المريض قبل استخراج الحيوانات المنوية جراحيا:

يُنصح بالاستخدام المبكر للعلاج ببدائل التستوستيرون (TRT) في مرحلة ما حول البلوغ لدى الأولاد الذين يعانون من KS وذلك لضمان التطور الطبيعي للبلوغ (بما في ذلك اكتساب كتلة العضلات والعظام المناسبة لسن البلوغ). على الرغم من أن هذه الممارسة السريرية مقبولة حاليًا إلا أنها لا تستند إلى أدلة مضبوطة بالغفل. من المعروف أن استخدام TRT يثبط تكوين الحيوانات المنوية ويوصى بإيقاف الرجال عن العلاج بـ TRT لمدة 6 أشهر على الأقل قبل SSR. ومع ذلك كانت هناك دراسة صغيرة واحدة نجحت في العثور على الحيوانات المنوية في 7 من كل 10 رجال سبق أن عولجوا بـ TRT ومثبط الأروماتيز لمدة 1 إلى 5 سنوات. مطلوب مزيد من البحوث التي يسيطر عليها بالغفل لاستخلاص استنتاجات من هذه البيانات. هناك أيضا بديل قبل الجراحة وهو العلاجات الهرمونية المتاحة. وتشمل مثبطات الأروماتاز أو موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG) أو سترات الكلوميفين. يزيد نشاط إنزيم الأروماتاز بأربعة أضعاف في خلايا لايديغ لمرضى KS، مما يزيد من معدل أرمتة التستوستيرون. قد تُعزى المستويات المنخفضة من تخليق التستوستيرون في KS إلى انخفاض نشاط إنزيم هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز. يمكن تحفيز مستويات هرمون التستوستيرون بنجاح باستخدام مثبطات إنزيم الهرمون الموجه للغدد التناسلية المشيمية والأروماتاز. هناك أدلة متناقضة حول دور هذه العلاجات الهرمونية في الرجال الذين يعانون من NOA. اقترحت دراستان تحسنًا طفيفًا في معدلات SSR بعد هذه العلاجات الهرمونية. كانت هناك دراسة أخرى كبيرة شملت أكثر من 1000 رجل وجدت أن العلاجات الهرمونية حسنت مستويات هرمون التستوستيرون الأساسية ومع ذلك لم تؤثر في النهاية على معدلات SSR أو الحمل أو معدلات الولادة الحية. لسوء الحظ تستند خيارات العلاج هذه أيضًا إلى البيانات التي تم جمعها في دراسات غير خاضعة للرقابة.

معدلات استخراج الحيوانات المنوية جراحيا (SSR) والعوامل التنبؤية للنجاح:

لا يزال هناك نقص في الإجماع فيما يتعلق ب SSR والعوامل التنبؤية

لنجاحها لدى الرجال المصابين بـ KS. هذا يرجع إلى عدم تجانس الدراسات البحثية التي تم نشرها حتى الآن مع وجود العديد من الخلافات التي لا تزال قائمة في هذا المجال. مع ظهور تقنيات الإنجاب الاصطناعي أصبحت الأبوة خيارًا محتملاً للرجال المصابين بـ KS. كانت هناك تقارير عن نجاح الحقن المجهري باستخدام الحيوانات المنوية التي تم قذفها في الرجال الذين يعانون من KS لكن الأكثر شيوعًا هو حاجة الرجال إلى SSR للحيوانات المنوية من الخصية متبوعًا بالحقن المجهري لتحقيق الحمل. تم وصف العديد من التقنيات المختلفة في الأدبيات إلا أن هناك خياران شائعان للاستخدام. في الاستخراج التقليدي للحيوانات المنوية من الخصية (cTESE) يتم استخراج الأنابيب المنوية عبر نافذة صغيرة في الغلالة البيضاء للخصية والتي يتم إغلاقها بعد الاستخراج. تقوم هذه التقنية بأخذ عينات عشوائية من منطقة واحدة من الخصية وترتبط بمعدلات أعلى من المضاعفات. البديل هو استخراج الحيوانات المنوية من الخصية بالجراحة المجهرية (mTESE) والذي يتضمن قطع الخصية وفحص الأنسجة تحت المجهر وأخذ عينات من المناطق التي تبدو واعدة أكثر. تحليل بعدي معاصر ومراجعة منهجية ل Corona وآخرون حددت 37 دراسة شملت 1248 رجلاً مصابًا ب KS وخضعوا لعملية TESE. من هذه الدراسات أجريت 18 دراسة cTESE وأجري 13 اختبار mTESE واستخدمت الدراسات المتبقية نهجًا مختلطًا. كان متوسط عمر الرجال المصابين بـ KS 30.9 ± 5.6 سنة وكان متوسط حجم الخصية لديهم 3.9 ± 1.6 مل ومتوسط العوامل الهرمونية / البيوكيميائية تظهر قصور الغدد التناسلية المعاوض أو الأولي. لقد وجدوا معدل SSR إجمالا قدره 44٪ لكل دورة TESE. في مجتمع العقم العام وجد أن معدلات SSR لدى الرجال الذين يعانون من NOA يخضعون لـ mTESE أعلى بكثير من أولئك الذين يخضعون لـ cTESE. وفقًا لـ Schlegel وآخرون يمكن أن يصل معدل SSR بعد mTESE إلى 63٪ مقارنة بـ 41٪ بعد cTESE. ومع ذلك يبدو أنه لم يكن هناك فرق كبير في معدلات SSR لـ cTESE و43٪ mTESE) مقابل 45٪؛ p = 0.65) لدى الرجال المصابين بـ KS. من المحتمل أن يكون هذا بسبب حجم الخصية الصغير لدى الرجال المصابين ب KS مما يحد من فائدة أخذ عينات من مناطق متعددة باستخدام المجهر. على الرغم من عدم وجود فرق واضح في SSR بين cTESE وmTESE فقد وجد أن mTESE ينتج عنه ضرر أقل بعد الجراحة للخصية ولديه معدل مضاعفات أقل مقارنة بـ cTESE. هناك تقارير متضاربة في الأدبيات حول العوامل التنبؤية لإصلاح SSR ناجح. يُعتقد أن خصيتي الرجال المصابين بKS

تخضع لعملية التنكس الزجاجي التدريجية مما يؤدي إلى تليف الأنابيب المنوية بعد سن البلوغ. بناءً على ذلك كانت هناك تقارير متعددة تشير إلى أن إجراء TESE في سن أصغر (أقل من 35 عامًا) من المرجح أن يكون له نتيجة ناجحة. ومع ذلك فإن التحليل البعدي الموصوف سابقًا والدراسات المتعددة المضمنة فيه فشلت في تحديد العوامل التنبؤية عند مقارنة العمر وحجم الخصية وFSH وLH وهرمون التستوستيرون. وقد أفاد Aksglaede وJuul أيضًا أن العوامل الهرمونية بما في ذلك FSH وB Inhibin والتستوستيرون والإستراديول لا تنبئ باسترجاع الحيوانات المنوية لدى الرجال المصابين بـ KS. إن أحد الاعتبارات المهمة هو احتمال أن يحتاج الأولاد أو الرجال المصابون بـ KS إلى مكملات هرمون التستوستيرون الخارجية مما يثبط تكوين الحيوانات المنوية. الرجال الذين بدأوا في تناول هرمون التستوستيرون يحتاجون إلى فترة إزالة لا تقل عن 6 أشهر قبل إجراء اختبار TESE. إن إجراء SSR مبكرًا سيسمح بتزويد التستوستيرون المستمر لهؤلاء المرضى.

النتائج التالية لحقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى (ICSI):

يحتاج الرجال المصابون بـ KS بشكل دائم تقريبًا إلى مزيج من TESE متبوعًا بالحقن المجهري لتحقيق الأبوة. تشير مقالة مراجعة لـ 29 دراسة بحثية إلى 218 حالة حمل بعد 410 دورة حقن مجهري بمعدل حمل تراكمي يبلغ 43٪. مع أخذ ذلك في الاعتبار كان معدل المواليد الأحياء النهائي للأزواج الذين بدأوا تقنيات الإنجاب الاصطناعي وخضعوا لـ 16% ICSI / TESE. هذا المعدل أقل بقليل من 25٪ التي تم الإبلاغ عنها لدى الرجال الذين يعانون من NOA والنمط النووي الطبيعي. لم توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين استخدام الحيوانات المنوية الطازجة أو المحفوظة بالتبريد في معدل الحمل الكيميائي الحيوي أو معدل المواليد الأحياء. كما لوحظ أن مع SSR لم تكن هناك عوامل سريرية أو كيميائية حيوية تنبؤ بالنجاح.

هل يعاني نسل الرجال المصابون ب KS أيضًا من مشاكل وراثية؟

تم العثور في الحيوانات المنوية (في القذف والخصية) للرجال الذين يعانون من KS على عدد أكبر من الخلايا مفرطة الصبغيات مقارنة بالذكور ذوي النمط النووي الطبيعي. من الناحية النظرية يجب أن يزيد هذا من خطر إنجاب طفل مصاب بمتلازمة KS. بالإضافة إلى ذلك

وجد أيضًا أن الرجال الذين يعانون من KS لديهم معدل انتشار لاختلال الصيغة الصبغية الوراثي (التثلث الصبغي 13 و18 و21) أعلى من الرجال ذوي النمط النووي الطبيعي. على الرغم من المعدلات المرتفعة لاختلال الصيغة الصبغية في الحيوانات المنوية للرجال المصابين بـ KS كان هناك ما يقرب من 150 ولادة حية لأطفال أصحاء لديهم نمط نووي طبيعي. لا يوجد سوى تقرير واحد في الأدبيات عن طفل ولد مع اختلال الصيغة الصبغية (46 ، XXY) لأب مصاب بـKS. لقد تم اقتراح أن الخلايا غير الطبيعية يتم التخلص منها في مرحلة الخلايا المنوية الأولية والخلايا المنوية الثانوية وأرومات النطاف وبالتالي لا تشارك في الإخصاب. تم الافتراض بأن الحيوانات المنوية الوحيدة الصيغة الصبغية في KS هي القادرة على إكمال دورة تكوين الحيوانات المنوية.

الخلاصة:

يصيب KS واحدا من كل 650 مولودًا وهو أكثر تشوهات النمط النووي شيوعًا عند الرجال المصابين بالعقم. يحتاج الرجال المصابون بـ KS إلى الاستشارة لأنهم أكثر عرضة للإصابة بأمراض مصاحبة مقارنة بعامة السكان الذكور. على الرغم من أن معظم الرجال الذين يعانون من KS سيكون لديهم فقد للحيوانات المنوية إلا أن لديهم فرصة للإنجاب عبر TESE / ICSI.

10 دوالي الخصية

Taha Abo-Almagd Abdel-Meguid Hamoda

مقدمة:

تعرف دوالي الخصية على انها توسع وتعرج غير طبيعي لأوردة الضفيرة الكرمية الصفنية. المعروف منذ مدة طويلة أن دوالي الخصية يمكن أن تسبب تدهور تدريجي للخصية كما أن لها علاقة بضعف وظيفة الخصية والعقم عند الذكور. ولقد أفاد ماكلاوند عام 1965أن الرجال الذين لديهم دوالي الخصية يعانون من نقص في عدد وحركة وشكل النطاف لديهم، كما قد تم توثيق ملاحظات مماثلة في دراسات اجريت حديثا. ولقد تم الاستعانة بالجراحة لتدبير دوالي الخصية وذلك بهدف وقف تلف الخصية والحيوانات المنوية وإمكانية تحسين الخصوبة عند الرجل.

يلخص الفصل التالي المواضيع الحالية المعروفة بخصوص دوالي الخصية:

الوبائيات

الفيزيولوجيا المرضية

التشخيص

التدبير (العلاج)

وقد تم التأكيد على دور دوالي الخصية في العقم عند الذكور.

الوبائيات:

في الدراسات الوبائية القديمة (المبكرة) وجد أن 15% من عموم الذكور لديهم دوالي خصية، وأن 35% من الذكور ممن لديهم عقم اولي عندهم دوالي، وما يصل الى 80% من الذكور

المصابين بالعقم الثانوي يعانون من دوالي خصية. هذه الدراسات المبكرة. كانت قد اجريت على الشباب ولكنها لم تعط للعمر اهمية في انتشار دوالي الخصية. أشارت التقارير اللاحقة الى ان دوالي الخصية تتطور حول سن البلوغ وفي المقام الأول اثناء تطور الخصية. في عام 1971 أبلغ أوستر عن عدم وجود دوالي خصية لدى الأولاد الدنماركيين الذين تتراوح أعمارهم بين (6-9) سنوات، لكن لاحظوا زيادة تكرار دوالي الخصية في الاولاد الذين تتراوح أعمارهم بين (10-14) سنة. في تقرير أحدث عن انتشار دوالي الخصية تم اجراؤه على 4052 فتى تتراوح اعمارهم بين (2-19) عاما، تم اكتشاف دوالي الخصية في <1% و7.8% و14.1% في الاولاد الذين تتراوح اعمارهم بين (2-10) و(11-14) و(15-19) سنوات على التوالي. تشير المزيد من الملاحظات الوبائية للرجال البالغين إلى أن انتشار دوالي الخصية مرتبطة بالعمر، ومن المحتمل ان تكون نتيجة لتقدم عمر (شيخوخة) الصمامات الوريدية. في تقرير عن انتشار دوالي الخصية لدى 504 من الرجال الأصحاء الذين تزيد اعمارهم عن 30 عام، أظهر أن 35% منهم اجمالا لديهم دوالي خصية بالفحص السريري (الفيزيائي) من قبل فاحص واحد. في تحليل للمجموعات الفرعية تم العثور على زيادة في انتشار دوالي الخصية بنسبة 10% لكل عقد من العمر.

الانتشار كان 18% و24% و33% و42% و53% و75% على التوالي لكل عقد لاحق من العمر ما بين (30-39) و (80-89). من المعروف سريريا أن دوالي الخصية تكون اكثر شيوعا ودائما ما تكون اكبر في الجهة اليسرى. ومع ذلك يتفاوت انتشار دوالي الخصية ثنائية الجانب وبشكل كبير بين 30% و80%، ويقول بعض الباحثين أن دوالي الخصية مرض ثنائي الجانب. إن دوالي الخصية في الجهة اليمنى نادرة الحدوث والطب (الادب) التقليدي يثير مخاوف بشأن أمراض خلف الصفاق مرتبط بها، ومع ذلك مؤخرا بعض الباحثين تساءلوا وتحدوا هذا المنظور من خلال الابلاغ عن ارتباط غير وثيق بين دوالي الخصية وتشخيص السرطان في دراسة اجريت على 4060 مريض دوالي خصية.

الاعتبارات التشريحية:

يعتقد تقليديا أن دوالي الخصية تنشأ من آليات معيبة للصمامات الوريدية.

أظهرت الدراسات غياب تام او اختلال للصمامات الوريدية المنوية (الخصيوية) والتي كانت أكثر انتشارا في الجهة اليسرى مقارنة بالجهة اليمنى. قد يساعد الاكتشاف الاخير في شرح وتفسير غلبة دوالي الخصية في الجانب الايسر حيث اوضح Shafik and Bedei اعتبارات تشريحية أخرى

للمساعدة في تحديد أسباب رجحان دوالي الخصية في الجهة اليسرى. في حين أن لوريد الخصيوي الأيمن يصب بشكل مائل ومباشرة في الوريد الاجوف السفلي وبذلك يحمي الوريد الخصيوي الايمن من الضغط، فإن وريد الخصية اليسرى يصب في الوريد الكلوي الأيسر بطريقة عمودية وينتج عن هذا التكون التشريحي أن الوريد الخصيوي الايسر أطول (10-8) سم كما أنه يعرض وريد الخصية اليسرى لضغط الوريد الكلوي الايسر المرتفع، وهذا ما يؤدي إلى زيادة الضغط السكوني للوريد الخصيوي الايسر___وإنقاص والتغلب على كفاءة وظيفة الصمام وتشكيل دوالي الخصية لدى بعض الأفراد. إن الوريد الكلوي الايسر المضغوط بين الشريان المساريقي العلوي والابهر البطني يمكن ان يؤدي ايضا الى تشكيل دوالي الخصية (تأثير كسارة البندق).

الاعتبارات الوراثية:

إن الخلل الوراثي في الصمامات الوريدية مع تشوهات الكروموسومات، والطفرات الجينية، وتعدد الأشكال الجينية، وتغيير التعبير الجيني، والتغييرات اللاجينية جميعها مرتبطة بدوالي الخصية.

في دراسة أجريت بواسطة Raman شملت 62 شخص من اقارب الدرجة الاولى لمرضى دوالي الخصية، وجد أن 56.5% منهم اظهروا دوالي خصية مجسوسة بالفحص السريري مقارنة ب 6.8% فقط من 263 فحص. في التحليل لأقارب الدرجة الاولى للمصابين بدوالي الخصية سريريا، وجد أن 74% منهم اخوة.67% ابناء و41% من الآباء. في دراسة أخرى عن الدور الوراثي لدوالي الخصية، كانت الدوالي موجودة عند 33.9% من أقارب الدرجة الاولى للمرضى المصابين بدوالي الخصية، والتي كانت تقريبا ثلاثة اضعاف نسبة انتشارها في ال 12% من السكان. ومع ذلك لا يزال يتعين توضيح الآليات الجينية الاساسية ونمط الوراثة لدوالي الخصية.

الفيزيولوجيا المرضية:

ان الفيزيولوجيا المرضية لدوالي الخصية لا تزال صعبة الوصول، معقدة، ومتعددة العوامل لأذية وظائف الخصية. زيادة درجة حرارة كيس الصفن (الاجهاد الحراري)، وزيادة الضغط الوريدي، تراكم المواد السامة، الاضطرابات الهرمونية، الخلل الوظيفي، تفاعلات المناعة الذاتية، نقص الأكسجة، الإجهاد التأكسدي

والموت الخلوي المبرمج كلها متورطة في ذلك.

إن ارتفاع درجة حرارة الخصية (الاجهاد الحراري) هو أكثر الآليات المرضية المسببة لدوالي الخصية والمعترف بها على نطاق واسع. للحفاظ على وظائف خصية مثالية، تتوضع الخصيتان البشريتان في كيس الصفن الذي يتميز بجداره الرقيق وبافتقاره للدهون تحت الجلد وذلك للحفاظ على درجة حرارة الخصية اقل ب (1-2) درجة مئوية من درجة حرارة الجسم الرئيسية. ولقد اكتشف نظام التبادل الحراري للضفيرة الصفنية بواسطة Dahl and Herrick حيث يلعب دورا اساسيا في تبريد الدم الشرياني اثناء نقله للخصيتين. في الرجال الذين لديهم دوالي خصية أظهرت العديد من التقارير مستويات مختلفة في زيادة درجة الحرارة داخل الصفن. بالإضافة إلى ذلك اظهرت الدراسات أن ارتفاع درجة حرارة الخصية والإجهاد الحراري يؤديان تأثيرات ضارة على تكوين الحيوانات المنوية مع زيادة الموت الخلوي المبرمج للخلايا الجنسية وزيادة انشطار الحمض النووي ونقص وزن الخصية.

لقد تم اقتراح العديد من الفرضيات الاخرى لشرح التأثير الضار لدوالي الخصية على وظيفة الخصية، وتشمل هذه الفرضيات:

- نقص الأكسجة للخصية والاجهاد التأكسدي مع زيادة انواع الاوكسجين التفاعلي للبلازما المنوية بالإضافة لتقليل نشاط مضادات الاكسدة.
- زيادة معدل انشطار الحمض النووي للحيوانات المنوية.
- تناقص نشاط بوليميراز الحمض النووي في الخصية.
- الموت الخلوي المبرمج المفرط لخلايا الخصية.
- خلل في وظيفة خلايا سيرتولي.
- خلل في خلايا لايديغ مع انخفاض التستسترون الحيوي.
- تراكم السموم التناسلية بسبب ضعف التصريف الوريدي للخصية.
- ارتجاع المستقلبات الكلوية والكظرية للدم الوريدي المنوي.
- انتاج الاجسام المضادة للحيوانات المنوية.

في حين أن كل الفرضيات المذكورة اعلاه لديها بعض الدلائل والدعم، لا يمكن لأي من المفاهيم الحالية تحديد التباين السريري الواسع لدوالي الخصية، فقد تكون عملية متعددة العوامل تؤدي بشكل تدريجي للعقم او غيرها من الخلل في الخصية.

على سبيل المثال...تم الافادة أن كثيرا من الرجال الذين يعانون من دوالي الخصية يكونون قادرين على الانجاب

ولديهم جودة طبيعية للسائل المنوي، ورجال آخرين يعانون من دوالي خصية مماثلة لكنهم يعانون من العقم او يظهرون معايير غير طبيعية للسائل المنوي. كذلك لا يزال من غير الواضح متى تكون دوالي الخصية عرضية ومتى قد تصبح مرضية. بالإضافة الى ذلك، فإن اصلاح دوالي الخصية قد يحسن من جودة السائل المنوي لدى بعض الرجال، ولكن عند البعض الاخر ممن لديهم دوالي خصية مماثل، لا يوجد تحسن بعد إجراء العمل الجراحي (الاستئصال) لدوالي الخصية.

التشخيص:

الوصف والفحص السريرى (الفيزيائي):

معظم الرجال والمراهقين المصابين بدوالي الخصية لا تظهر عليهم اعراض، وعادة ما يتم تحديد الحالة بالمصادفة خاصة عند المراهقين. بينما في الرجال البالغين يتم الكشف عن معظم دوالي الخصية أثناء الفحص السريري لتقييم العقم، عند المراهق غالبا ما تكون دوالي الخصية عبارة عن اكتشاف عرضي، او اكتشافه ان حجم الخصية غير متماثل، أو أن كيس الصفن متورم وذلك اثناء الفحص الذاتي.

ومع ذلك يمكن لعدد اقل من المرضى أن يأتوا مع كيس صفن متورم او ألم مزمن فيه (2-10%) من مرضى دوالي الخصية، خصوصا بعد الوقوف لفترات طويلة أو بعد التمارين الشاقة. لا يزال الفحص السريري هو الاساس في التشخيص والموجه لتدبير دوالي الخصية.

يجب أن يتم الفحص الدقيق لكيس الصفن في غرفة خاصة ودافئة وان يكون فحص المريض بوضعيتي الوقوف والاستلقاء، كيس الصفن يجب فحصه عيانيا (بصريا) بحثا عن أي تورم واضح لدوالي الخصية. ومن ثم يتم جس الحبل بحذر مع وبدون مناورة فالسالفا. يمكن أن يساعد السعال أيضا في تشخيص دوالي الخصية عن طريق الحث على السعال. يجب أن تتراجع دوالي الخصية وضعية الاستلقاء، وعد حدوث ذلك يعتبر علامة مقلقة لدوالي الخصية الثانوية الأقل شيوعا والتي تحدث بسبب كتلة خلف البريتوان.

يتم تصنيف دوالي الخصية سريريا (المجسوسة)، في أثناء وقوف المريض، وفقا لنظام الدرجات الذي اقترحه Dubin and Amelarعلى النحو التالي:

الدرجة 1: مجسوس فقط بمناورة فالسالفا.

الدرجة 2: مجسوس بدون مناورة فالسالفا، ولكن غير مرئية.

الدرجة 3: مجسوس ويمكن رؤيته بسهولة من خلال جلد كيس الصفن (يوصف بأنه كيس من الديدان).

دوالي الخصية تحت السريرية غير مجسوسة حتى مع مناورة فالسالفا وعادة ما تظهر بشكل عرضي عند تصوير الصفن بالموجات فوق الصوتية أو عند إجراء دراسات تشخيصية أخرى.

كما تم في النقاش من قبل، الغالبية العظمى من دوالي الخصية تكون في الجانب الأيسر بينما عادة ما تكون دوالي الخصية في الجانب الأيمن جزءا من دوالي الخصية الثنائية الجانب.

ومع ذلك، دوالي الخصية المعزولة في الجانب الأيمن فقط أو الغير ردودة في وضعية الاستلقاء، تعتبر مؤشراً لآفة خلف البريتوان.

يجب أيضا فحص حجم الخصية وانتظامها، ومن المهم أيضا تحديد أي ضمور في الخصية أو أي تباين واختلاف في الحجم بين الخصيتين اليمنى واليسرى.

وعلى الرغم من أن الموجات فوق الصوتية أكثر دقة في تحديد حجم الخصيتين، الا أنه في الممارسة السريرية يوفر مقياس الأوركيدومتر قياسات موثوقة لأحجام الخصية.

تصوير الصفن بالموجات فوق الصوتية:

التصوير بالموجات فوق الصوتية المزدوج هو أكثر دراسات التصوير شيوعا لتقييم دوالي الخصية، على الرغم من أنه لا ينصح به للتشخيص الروتيني لدوالي الخصية. ومع ذلك، فلقد ذكر أن التصوير بالموجات فوق الصوتية هو أداة ذات حساسية عالية بنسبة (97%) ونوعية بنسبة (94%)، ومن المعروف بأن التصوير بالأمواج فوق الصوتية يعتمد على اليد المستخدمة، ولا يوجد اجماع على معايير لتحديد دوالي الخصية من خلال الموجات فوق الصوتية. تشمل معايير التشخيص النموذجية اتساع الأوردة المنوية (بقطر يتراوح بين 2و3 مم) مع تدفق راجع (قلس وريدي).

قطر الوريد المنوي> 3مم بالتصوير بالإيكو دوبلر مع وجود دليل على تدفق رجعي بمناورة فالسالفا يتوافق بشكل عام مع دوالي الخصية السريرية. أما تمدد الأوردة بدون وجود تدفق عكسي فلا يمثل دوالي خصية. لا يزال الفحص السريري هو الدعامة الأساسية للتشخيص، وعموما لا يشار للموجات فوق الصوتية بمجرد تأكيد نتائج دوالي الخصية السريرية في الفحص السريري أو لتحديد دوالي الخصية تحت السريرية. ومع ذلك، قد تكون الموجات فوق

الصوتية لكيس الصفن مفيدة في الوضعيات التي يكون فيها الفحص السريري غامض أو غير محدد، مثل السمنة، كيس الصفن السميك، كيس الصفن الصغير، ارتفاع الخصيتين في كيس الصفن مع حبل قصير، أو بعد جراحة لكيس الصفن سابقة، وعند الاشتباه في وجود دوالي خصية مستمرة او متكررة بعد علاج سابق. يلعب التصوير بالموجات فوق الصوتية أيضا دورا أساسيا في تحديد دوالي الخصية لدى المراهقين لأنها توفر الدقة والتقييم الموضوعي لحجم الخصية والتباين في حجم الخصية، والذي تبين أنه متفوق على الفحص السريري والأوركيدومتر.

دوالي الخصية والعقم:

منذ القدم تم ايجاد علاقة بين دوالي الخصية والعقم عند الذكور. في الطب المعاصر، تم الابلاغ عن أن دوالي الخصية لها تأثيرات ضارة على الخلايا المنتشة، خلايا سيرتولي، خلايا لايديغ، الانتاج الحيوي لهرمون التستسترون، وحجم الخصية، وتكوين النطاف، وجودة السائل المنوي، ووظائف النطاف، والقدرة على الاخصاب، وزرع الجنين ؟؟؟، ونتائج الحمل. كما هو موضح في أقسام أخرى من هذا الفصل، العديد من الفيزيولوجيا المرضية، الوراثية، الجينية، والجزيئية تقترح آليات لعزو مثل هذه الأثار الضارة لدوالي الخصية على وظائف الخصية وتكوين النطاف. وأيضا تمت الاشارة منذ مدة طويلة أن علاج دوالي الخصية يحسن جودة السائل المنوي والخصوبة، حيث أنه في الماضي منذ عدة عقود عندما أبلغ Tulloch لأول مرة عن زيادة معدلات الخصوبة بعد الربط العالي للأوعية المنوية عند المرضى الذين يعانون من ضعف الخصوبة. كما تدعم النظريات (الأدبيات) الأكثر حداثة النتائج المبكرة لـTULLOCH مع العديد من التجارب ذات الشواهد القوية (RCTs) في اظهار التأثيرات الايجابية لتصحيح دوالي الخصية على امكانيات الخصوبة لدى الرجال المصابين بدوالي الخصية السريرية ومعايير السائل المنوي الغير طبيعية، مع تحسن واضح في خصائص السائل المنوي ومعدلات الحمل. أجرى المؤلفون تجربة (معشاة) ذات شواهد (RTCs) لمقارنة الفعالية بين علاج دوالي الخصية مقابل عدم علاجها عند الرجال المصابين بالعقم مع دوالي خصية مجسوسة وضعف في معايير السائل المنوي.

لوحظ تحسن كبير في معايير السائل المنوي في الفئة المعالجة مقارنة بالفئة غير المعالجة. حيث تحسنت جميع خصائص السائل المنوي بشكل ملحوظ في الفئة المعالجة، بينما لم يظهر أي تغيير ملحوظ في معايير السائل

المنوي في فئة عدم العلاج. بالإضافة الى ذلك، فان احصائية أظهرت فروق واضحة في معدلات الحمل التلقائي والتي هي الهدف النهائي للأزواج الذين يعانون من العقم لصالح علاج دوالي الخصية (32% للفئة المعالجة مقابل 13.9% في الفئة غير المعالجة)، مع نسبة ترجيح أعلى تبلغ 3.04 (95% فاصل الثقة، 1.33 -6.95) لتحقيق الحمل التلقائي في فئة العلاج.

نتائج السائل المنوي والحمل لدراسات التحليل المستقلة تدعم بالمثل التأثيرات الايجابية لعلاج دوالي الخصية عند الرجال المصابين بالعقم والذين لديهم دوالي خصية سريريا. ان دراسات التحليل التي تبحث في آثار استئصال دوالي الخصية على الرجال المصابين بالعقم والذين يعانون من دوالي الخصية المجسوسة ونوعية سائل منوي غير طبيعية، ذكرت تقدم كبير في جميع معايير السائل المنوي بعد علاج دوالي الخصية. في الرجال الذين خضعوا لعلاج دوالي الخصية مقارنة بغير المعالجين وفقا ل Marmar أبلغت الدراسات عن معدلات حمل 33% و15% على التوالي. في حين أفاد Ficarra عن معدلات حمل 36.4% و20% على التوالي. وفي دراسات التحليل بواسطة Baazeem لتقييم آثار استئصال دوالي الحصية على العقم عند الذكور، فقد أبلغوا عن تفوق معتدل في نتائج الحمل عند علاج دوالي الخصية السريرية مقارنة بالملاحظة، على الرغم من أن التأثير لم يكن ذو دلالة احصائية.

كما لاحظوا تقدم كبير في معايير النطاف (العدد الكلي، الحركة، والتشكيل للنطاف)، والحد من تخرب الحمض النووي للنطاف وضغط الأكسدة المنوية. بعد علاج دوالي الخصية، كان متوسط التقدم في تركيز النطاف، واجمالي حركة النطاف، وحركة النطاف التقدمية هي 12.3مليون/مل، 10.86% و9.69 على التوالي. على غرار معايير السائل المنوي القياسية، أظهرت العديد من الدراسات الجزيئية تحسن SDF وانخفضت ROS في السائل المنوي بعد علاج دوالي الخصية. ان النتائج الأخيرة قد تفسر ما تم الابلاغ عنه من تحسن في معدلات الحمل على الرغم من عدم وجود تغيير في معايير السائل المنوي. ومن ناحية أخرى، على الرغم من الأدلة القوية لعلاج دوالي الخصية، تناقش بعض الدراسات الأخرى ضد الدور المفيد لاستئصال دوالي الخصية. بالمقارنة بين علاج دوالي الخصية وتقديم المشورة في RCT فان معدلات الحمل غير مختلفة بشكل ملحوظ في نهاية ال12 شهر فترة الدراسة في كلا المجموعتين (29% مقابل 25%على التوالي)، وهذا يدل على ان الاستشارة فعالة مثل العلاج في تحقيق الحمل وفقا لNiesclag.

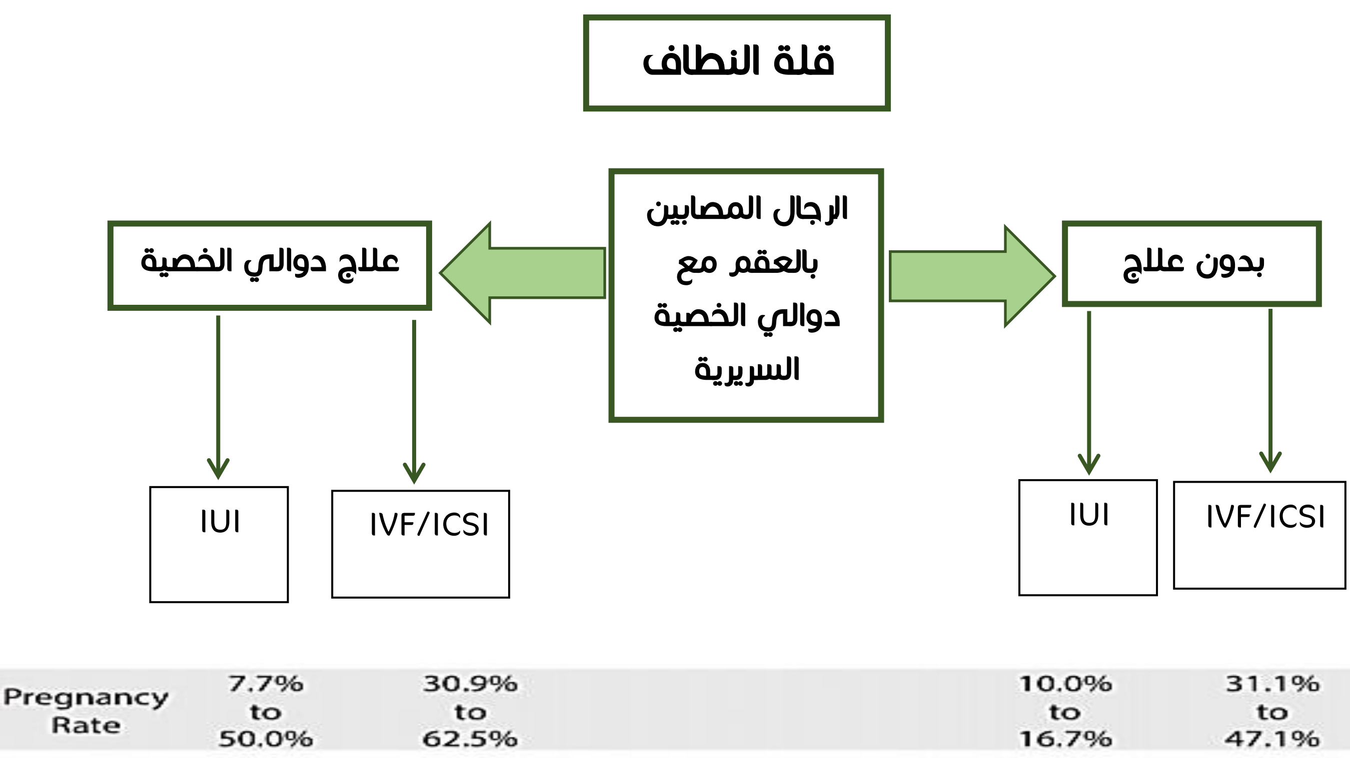
على الرغم من أن التجربة صحيحة من الناحية المنهجية، فان معدل الانسحاب المرتفع والبالغ 38.4% يعرض نتائجه واستنتاجاته للخطر بشكل ملحوظ. وللمزيد من التأكد، ذكرت المراجعات المنهجية ل Evers و Collins عدم وجود فرق كبير في احتمالات الحمل بين الرجال الذين عولجوا من دوالي الخصية بالمقارنة مع غير المعالجين، مما يشير الى عدم وجود فائدة مع علاج دوالي الخصية. ومع ذلك، في هذه التحليلات شمل الباحثون رجالا يعانون من دوالي الخصية تحت السريرية أو لديهم معايير سائل منوي طبيعي، والتي ناقضت بشكل حاسم النتائج التي توصلوا اليها. قد يعزى نقص الاختلاف ايضا الى عدم الابلاغ عن الحمل كمتغير رئيسي في النتائج. بما في ذلك الدراسات الكبيرة قد يؤدي الابلاغ عن بيانات نتائج الحمل المحدودة فقط في التحليلات الى اعطاء هذه الدراسات أهمية أكبر وقد يؤدي الى ترجيح الاستنتاج العام نحو عدم وجود تأثير.

مرة أخرى، العديد من الدراسات القوية، والتي استبعدت المرضى الذين يعانون من دوالي الخصية تحت السريرية أو لديهم خصائص سائل منوي طبيعي، أظهرت وبشكل كبير التأثيرات الايجابية لعلاج دوالي الخصية على حالة الخصوبة لدى الرجال المصابين بدوالي الخصية المجسوسة ومعايير سائل منوي غير طبيعية، مع تحسن واضح في جودة السائل المنوي ونتائج الحمل.

دوالي الخصية والاخصاب المساعد:

تقنيات الاخصاب المساعد (ART)، بما في ذلك التلقيح داخل الرحم (IUI) والتلقيح الصناعي في المختبر (IVF)مع أو بدون حقن النطاف داخل الهيولى (CSI)، هي أدوات يمكنها أن تستخدم للمساعدة في الحمل عند الأزواج المصابين بالعقم. بعض البالغين المصابين بالعقم والذين لديهم دوالي خصية وقلة النطاف أو انعدام النطاف قد يختار العلاج (ART) بمفرده أو (ART) جنبا الى جنب مع علاج دوالي الخصية. أشارت الأدلة من العديد من الدراسات وبشكل مقنع الى فائدة محتملة عند اصلاح دوالي الخصية قبل (ART) في نتائج الحمل.

يلخص الشكل (10.2) النتائج الايجابية المحتملة لمعدلات الحمل ومعدل استعادة النطاف عند الجمع بين علاج دوالي الخصية الأولي و (ART).



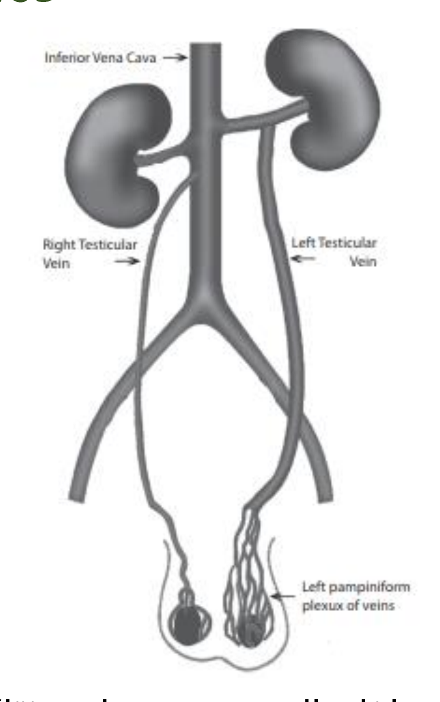
فقد النطاف

الرجال المصابين بالعقم مع دوالي الخصية السريرية

علاج دوالي الخصية ← IVF/ICSI

بدون علاج ← IVF/ICSI

	علاج دوالي الخصية (IVF/ICSI)	بدون علاج (IVF/ICSI)
Sperm Retrieval Rate	53.0% to 60.8%	30.0% to 38.5%
Pregnancy Rate	31.4% to 74.2%	22.2% to 52.3%



الشكل 10.1: التكوين التشريحي لأوردة الخصية، مؤهب لتكوين دوالي الخصية اليسرى

استئصال دوالي الخصية عند الرجال المصابين بقلة النطاف:

الدليل الحالي على فعالية التلقيح داخل الرحم (IUI) بعد استئصال دوالي الخصية هي دون المستوى الأمثل وكان مدفوعا بنقص الدراسات ذات الجودة الرديئة والتي تعيق التحليل البعدي. الدراسات المتاحة من الرجال الذين خضعوا لإصلاح دوالي الخصية الأولي وتبعهم التلقيح داخل الرحم (IUI) وثقوا معدلات حمل متفاوتة على نطاق واسع تتراوح بين 7.7% و50% وفي الغالب فشلوا في العثور على فرق ذو دلالة احصائية عند المقارنة مع عدم علاج دوالي الخصية. وبالتالي من الصعب حاليا استخلاص أي استنتاجات قوية، والدراسات القوية المستقبلية هي كذلك مرحب بها لتقييم آثار استئصال دوالي الخصية قبل اجراء التلقيح داخل الرحم (IUI) على نتائج الحمل. لقد اكتشفت دراسات متعددة العلاقة بين علاج دوالي الخصية ونتائج التلقيح في المختبر / الحقن المجهري لدى الرجال الذين يعانون من قلة النطاف الشديدة ودوالي الخصية للإشارة بقوة إلى التآزر بين تصحيح دوالي الخصية وهذه التقنيات.

Ashkenazi وآخرون، في أوائل عام 1989، أفادوا بأن تصحيح دوالي الخصية جنبا إلى جنب مع التلقيح الاصطناعي أسفرت عن تحسين معدلات الحمل. بعد عقدين من الزمن، قام منشور آخر من قبل Esteves بمقارنة نتائج التلقيح الاصطناعي /الحقن المجهري في مجموعتين من الرجال الذين يعانون من قلة النطاف ودوالي الخصية السريرية، والذين خضعوا إما لعلاج مسبق أو لم يعالجوا. كانت خصائص الذكر والشريكات متشابهة في كلا المجموعتين.

أبلغ المحققون عن هذه الدراسات عن تحسن نتائج الحمل مع التلقيح الاصطناعي/ التلقيح الاصطناعي والحقن المجهري لدى الرجال الخاضعين لاستئصال دوالي الخصية والذين أظهروا معدل حمل سريري 60% و 46.2% معدل ولادة حية، في حين أن الرجال الذين يعانون من دوالي خصية غير معالجة حققوا 45% و31.4% على التوالي، مع 1.87(OR) للولادة الحية بعد استئصال دوالي الخصية. التحقيق الذي أجراه Gokce وآخرون أكد نتائج Ashkenazi و Esteves. لقد لاحظوا أن الأزواج الذين خضعوا لعلاج دوالي الخصية أظهروا معدل حمل أعلى (62.5% مقابل 47.1% :P =0.01) ومعدل ولادة حية (47.6% مقابل 29% : P< 0.001)، مقارنة بالرجال الغير خاضعين لعلاج دوالي الخصية، على التوالي، استنتجوا أن علاج دوالي الخصية قبل التلقيح الاصطناعي/الحقن المجهري أدى إلى تحسن معدلات الحمل لدى الرجال المصابين بدوالي الخصية وقلة النطاف. على العكس من ذلك فإن الدراسة التي أجريت بواسطة Pasqualotto وآخرون، على الرغم من أنها رجعية ولديها بعض الانتقادات والتحيز في استنتاجاتها، فقد تحدث الارتباط بين علاج دوالي الخصية ونجاح التلقيح الاصطناعي/ الحقن المجهري في الرجال الذين يعانون من قلة النطاف. دراستهم على المرضى الذين يعانون من قلة النطاف، والذين خضعوا أو لم يخضعوا لعلاج دوالي الخصية، أظهروا عدم وجود فرق كبير في نجاح التلقيح الاصطناعي/ الحقن المجهري مع معلات حمل 30.9% و31.1% وعدلات إجهاض 23.9% و21.7% على التوالي.

التحليل البعدي لنتائج هذه الدراسات الأربعة، أظهرت أن علاج دوالي الخصية لدى الرجال الذين يعانون من قلة النطاف قبل التلقيح الاصطناعي أو التلقيح الاصطناعي/الحقن المجهري لم يحسن بشكل ملحوظ معدلات الحمل (OR 1.70 95% CI 0.95-3.02) لكنها حسنت معدلات المواليد الأحياء (OR 1.70 95% CI 1.02-2.72).

استئصال دوالي الخصية لدى الرجال الذين يعانون من فقد النطاف:

انعدام النطاف غير الانسدادي (NOA) يشير إلى عدم القدرة المتكررة في الكشف عن النطاف في السائل المنوي بسبب ضعف وظيفة الخصية، والتي توجد في 1% من الرجال و 10% من الرجال المصابين بالعقم. تم الإبلاغ سابقا عن وجود دوالي خصية مجسوسة في 4.3% إلى 13.3% من مرضى العقم الذين يعانون من (NOA).

التلقيح الصناعي/الحقن المجهري، إلى جانب استخراج النطاف من الخصية بالجراحة المجهرية (mTESE) أحدث ثورة في علاج انعدام النطاف غير الانسدادي وسمحت بحمل ناجح باستخدام النطاف من الخصية. تم الإبلاغ على أن علاج دوالي الخصية من أجا استعادة النطاف المتحركة في القذف لبعض الرجال الذين يعانون من انعدام النطاف غير الانسدادي، مما قد يغني عن الحاجة إلى استخراج النطاف بالجراحة المجهرية في إجراء التلقيح الاصطناعي/الحقن المجهري أو خفض الحاجة للإخصاب المساعد المطلوب للحمل.

كما تم الإبلاغ عن أن علاج دوالي الخصية يزيد أيضا من استرجاع النطاف بواسطة استخراج الحيوانات من الخصية بالجراحة المجهرية، وتحسين معدلات الحمل السريري بالحقن المجهري ومعدل المواليد الأحياء، وتقليل معدل الإجهاض في الأزواج المصابين بالعقم مع ذكور يعانون من انعدام النطاف غير الانسدادي ودوالي خصية سريرية. في التحليل البعدي ل Kirby، إن الرجال الذين لديهم انعدام نطاف غير انسدادي وقد خضعوا لجراحة لعلاج دوالي الخصية، كان لديهم معدل أعلى لاسترجاع النطاف (OR 2.51 P 0.0001)، ومعدل الحمل (OR 2.34 95% CI 1.02-5.34)، ومعدل المواليد الأحياء (OR 2.21 95% CI 0.99-4.90) مقارنة بالرجال غير المعالجين.

دوالي الخصية والتستوستيرون:

امتدت الفرضية المعروفة تقليديا عن ضرر دوالي الخصية على الخلايا المنتشة وخلايا سيرتولي لتشمل مؤخرا ضررا لخلايا لايديغ أيضا. إن ضعف التخليق الحيوي لهرمون التستوستيرون يعرف حاليا على أنه خلل في وظيفة خلايا لايديغ كنتيجة محتملة لدوالي الخصية وقد تم الإبلاغ أنها قابلة للعكس عند علاج دوالي الخصية

Tanrikut وآخرون، ذكروا أن الرجال الذين يعانون من دوالي الخصية لديهم مستويات تستوستيرون أقل بشكل ملحوظ من الرجال الذين لا يعانون من دوالي الخصية; بوسائل (SDs) تبلغ 416 (156) و 469 (192) نانوغرام/100مل، على التوالي. كما لاحظوا زيادة ملحوظة في هرمون التستوستيرون في مصل الدم عند ثلثي الرجال بعد استئصال دوالي الخصية; من 358 (126) إلى 454 (168) نانوغرام/100 مل. أظهر التحليل البعدي لتأثير تصحيح دوالي الخصية على التخليق الحيوي لهرمون التستوستيرون في مرضى العقم زيادة كبيرة في متوسط مستوى هرمون التستوستيرون بنسبة 97.48

نانوغرام/100 مل (95% CI 43.7-151.2). في دراستنا ذات الإثبات الكافي، لاحظنا أن فقط الرجال الذين يعانون مسبقا من قصور الغدد التناسلية البيوكيميائي (300<نانوغرام/100 مل) شهدت زيادة كبيرة في مستويات هرمون التستوستيرون بعد إصلاح دوالي الخصية مع زيادة هرمون التستوستيرون بمتوسط 93.7 نانوغرام/100 مل بمقابل 8.6 نانوغرام/100 مل (وهو السواء الهرموني)

دوالي الخصية تحت السريرية:

دوالي الخصية تحت السريرية هي دوالي الخصية غير المجسوسة حتى مع مناورة فالسالفا وعادة ما تظهر بشكل عرضي عند تصوير الصفن بالموجات فوق الصوتية أو عند إجراء دراسات تشخيصية أخرى. على الرغم من أنه هنالك تقارير عن أن إصلاح دوالي الخصية قد يحسن جودة السائل المنوي وإمكانية الخصوبة، فإنه هنالك لا يزال خلاف كبير حول ما إذا كان ينبغي تحديد وعلاج دوالي الخصية تحت السريرية.

لتحديد تأثير إصلاح دوالي الخصية تحت السريرية على معايير السائل المنوي ومعدلات الحمل، أجرى Kim وآخرون مراجعة منهجية مع التحليل البعدي لسبعة تجارب ذات شواهد، بما في ذلك 276 رجلا من فئة الرجال الذين خضعوا لاستئصال دوالي الخصية، و272 رجلا ممن لم يخضعوا للعلاج أو للعلاج بسيترات الكلوميفين. لقد أبلغوا أنه لا فروق ذو دلالة احصائية في تركيز النطاف (متوسط الفرق 0.92، 95% CI 2.19-0.3)، الحركة الكلية للنطاف (المتوسط 3.83، 95% CI 11.73-4.07)، مورفولوجيا النطاف (المتوسط 0.61، 95% CI 2.50-1.29)، معدل الحمل (OR 1.29، 95% CI 1.67-0.99). مع ذلك، أظهر استئصال دوالي الخصية في الحركية التقدمية للنطاف (متوسط 3.94، 95% CI 6.65-1.24). الأدلة المأخوذة من Kim والتحليل البعدي لا تكفي لاستخلاص استنتاجات قوية بسبب انخفاض جودة الدراسات المشمولة، والمزيد من التحقيقات مطلوبة. ومع ذلك، فإنه من المقبول عموما القول أن دوالي الخصية تحت السريرية لم يثبت تأثيرها على الخصوبة، ولم يثبت علاج دوالي الخصية تحت السريرية أنه يحسن حالة الخصوبة. في مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من دوالي الخصية الثنائية حيث يوجد دوالي خصية يسرى سريرية ودوالي خصية يمنى تحت، أظهرت العديد من التقارير أن استئصال دوالي الخصية الثنائي له تأثير أكثر ملاءمة على خصوبة الذكور ونتائج الحمل، مقارنة باستئصال دوالي الخصية من

جانب واحد. ومع ذلك، لا يوجد اتفاق وتأكيد كامل حتى الآن على تدبير دوالي الخصية الثنائية، خاصة عندما يكون جانب واحد تحت سريري. وبشكل ملحوظ، تم الإبلاغ عن دوالي الخصية تحت السريرية التي تتطور بمرور الوقت في مرحلة المراهقة والتي تتطلب متابعة على المدى الطويل.

دوالي الخصية لدى المراهقين:

لا تزال دوالي الخصية لدى المراهقين موضوع مثير للجدل للغاية من حيث التدبير، استراتيجيات المراقبة، الحاجة إلى التداخل، ونتائج العلاج. في حين أنه من الواضح أن بعض الفتيان إذا تركوا دون علاج سيواجهون مشاكل في الخصوبة خلال مرحلة البلوغ، حيث لا تزال المعالجة المفرطة مصدر للقلق في هذا العدد الكبير من الفئة. بالنظر إلى الارتباط المعروف بين دوالي الخصية والعقم عند البالغين، وتطور دوالي الخصية لدى المراهقين، فإنه يعتقد أن دوالي الخصية قد تشكل تهديدا على الخصوبة المستقبلية للمراهقين والشباب من خلال التأثير سلبا على تكوين ومعايير النطاف وعن طريق التقليل من حجم الخصية. من المعروف بالمقابل، أن 80% من الرجال المصابين بدوالي الخصية لديهم القدرة على الإنجاب، وليس معروف تماما أي دوالي خصية في مرحلة المراهقة ستؤدي في النهاية إلى عقم عند البالغين. لذلك، عدة دراسات حاولوا تحسين استراتيجيات المراقبة من خلال تحديد المعايير التي ستحدد دوالي الخصية والتي ستؤثر على وظائف الخصية والخصوبة في المستقبل ومن يحتاج إلى علاج دوالي الخصية ويستفيد منها.

تضمنت المعايير مزيجا من درجة دوالي الخصية، والتباين في حجم الخصية، وإجمالي حجم الخصية، ومعايير السائل المنوي. المراقبة النشطة لدوالي الخصية لدى المراهقين تتضمن التصوير بالموجات فوق الصوتية والفحص السريري السنوي، مع أو بدون تحليل السائل المنوي، لتحديد تلف الخصية المتسارع. عندما يصل المريض إلى المرحلة ٧ من معايير تانر، يمكن نقل الرعاية إلى طبيب المسالك البولية للبالغين لمزيد من التقييم لإمكانية الخصوبة.

بالإضافة للفحص السريري، التقييم الموضوعي لحجم الخصية باستخدام مقياس الأوركيدوميتر والتحقق بالموجات فوق الصوتية لها أهمية قصوى في توجيه تدبير دوالي الخصية لدى المراهقين. تم الإبلاغ عن أن التصوير بالموجات فوق الصوتية متفوق في التقييم الموضوعي لعدم

تناسق حجم الخصية، وهو عنصر أساسي لتقييم ومتابعة دوالي الخصية لدى المراهقين. لذلك، التقييمات التسلسلية بالموجات فوق الصوتية ضرورية لإثبات تفاقم، أو تحسين، أو استقرار التفاوت في حجم الخصية قبل الشروع في التدخل.

بالنظر إلى عدم وجود مؤشرات موضوعية لتكوين النطاف، مثل معايير السائل المنوي، وغياب معلومات الأبوة، تقليديا، كان التناقض في حجم الخصية أكثر المؤشرات المقبولة على نطاق واسع للتداخل على دوالي الخصية لدى المراهقين. ومع ذلك، لا يزال الجدل قائما بشأن الاختلاف الدقيق في الحجم الذي يجب التفكير فيه في الإصلاح، ومدة المتابعة قبل العلاج، وتأثير النمو التلقائي للخصية.

تم استخدام قياسات مختلفة للإشارة إلى عدم تناسق الخصية السريري والإشارة إلى الإصلاح، بما في ذلك الاختلافات النسبية في الحجم بنسبة 10% أو 15% أو 20% أو المطلق في فرق الحجم 2-3 Ml. يعتبر التباين في حجم الخصية>20% هو المعيار الأكثر استخداما للإشارة إلى اختلاف (ملحوظ). أظهرت العديد من الدراسات والتحليلات أن علاج دوالي الخصية لدى المراهقين يؤثر بشكل إيجابي على معايير النطاف وقد يظهر زيادة في حجم الخصية; المعروف باسم "اللحاق بنمو الخصية". قام تحليل حديث أجراه Silayوآخرون بتقييم التدخل مقابل الملاحظة على 16130 من الأطفال والمراهقين بأعمار (7-21 عاما) المصابين بدوالي الخصية، في 98 مقالة (12 دراسة ذات شواهد، 47 دراسة غير عشوائية، و39 سلسلة حالة).

أظهر علاج دوالي الخصية زيادة في حجم الخصية (MD 1.52 mL, 95% CI 0.73–2.31)وتحسن في عدد النطاف الكلي (MD 25.54, 95% CI 12.84–38.25) بالمقارنة مع عدم العلاج. استنتج المؤلفون انه فيما يتعلق بتحسن حجم الخصية وعدد النطاف، هناك أدلة معتدلة تؤيد علاج دوالي الخصية لدى الأطفال والمراهقين. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى استراتيجيات مراقبة محسنة ودقة محسنة في تشخيص وعلاج دوالي الخصية السريرية لدى المراهقين.

دوالي الخصية والألم في كيس الصفن:

عادة ما تكون دوالي الخصية غير عرضية، على الرغم من أن 2% إلى 10% من مرضى دوالي الخصية يأتون مع ألم. آلية الألم غير مفهومة جيدا، لكن الآليات المحتملة تشمل ضغط الألياف العصبية المحيطة بواسطة الأوردة

المتوسعة، بالإضافة إلى الآليات الموضحة في القسم السابق من الفيزيولوجيا المرضية لدوالي الخصية. عادة ما يعرف الألم المرتبط بدوالي الخصية على أنه ثقل، أو ألم مؤلم خفيف، أو ألم نابض في الخصية (الخصيتين)، كيس الصفن، أو الفخذ (الفخذين). عادة، الألم المرتبط بدوالي الخصية يتفاقم بالتمرين، النشاط الشاق، أو بعد الوقوف لفترة طويلة.

يجب أولا محاولة العلاج المحافظ للألم المرتبط بدوالي الخصية; تتضمن رفع كيس الصفن، والادوية المضادة للالتهاب عن طريق الفم، والحد من النشاط الشاق. إذا لم تتم الاستجابة على العلاج المحافظ والمريض يصف الألم المرتبط بدوالي الخصية النموذجي مع دوالي خصية مجسوسة سريريا، فإن علاج دوالي الخصية هو الخيار.

إن علاج دوالي الخصية، في المرضى المختارين بعناية، يعالج الألم لدى 80% منهم. تشمل العوامل التي تنبئ باستئصال دوالي خصية ناجح درجة دوالي الخصية، وخصائص ومدة الألم، ومؤشر كتلة الجسم، والعلاج المحافظ السابق، والتقنية الجراحية المستخدمة. تقنيات الجراحة المجهرية لعلاج دوالي الخصية أسفرت عن نتائج إيجابية مع معدلات مضاعفات أقل.

ومع ذلك، فمن الملاحظ أنه على الرغم من علاج دوالي الخصية المجسوسة، إلا أن الألم قد لا يختفي، وقد يكون من الحكمة عدم اعطاء المريض "ضمانا" بأن الألم سيختفي تماما.

دوالي الخصية والضعف الجنسي:

تم اقتراح وجود ارتباط بين دوالي الخصية وضعف الانتصاب (ED)، وسرعة القذف، والرغبة الجنسية المنخفضة في دراسات قليلة جدا. في دراسة سكانية لتقييم ارتباط دوالي الخصية والضعف الجنسي، أظهر الرجال الأصغر سنا أعلى قدر من الارتباط بعد التقسيم الطبقي بحسب العمر (OR: 5.2, CI 3.27–8.28; $p < 0.001$). لوحظ وجود ارتباط تنازلي في حجم الارتباط مع زيادة العمر بالمقارنة مع الضوابط المتطابقة. استمر ارتباط دوالي الخصية مع الضعف الجنسي بعد استئصال دوالي الخصية، على الرغم من أن حجم الارتباط (OR: 1.92, CI 1.52–2.43) كان أقل بكثير من الرجال غير المعالجين (OR: 3.09 CI 2.67-3.49; P<0.001). أظهرت الدراسات أيضا تحسينات كبيرة في الوظائف الجنسية التي أبلغ عنها المريض بعد إصلاح دوالي الخصية، والتي وجد أنها

مرتبطة بتحسين التستوستيرون الكلي في المصل.

مؤشرات علاج دوالي الخصية:

بالنظر إلى الانتشار المرتفع لدوالي الخصية، والقلق من المعالجة المفرطة من ناحية أخرى، يؤخذ في الاعتبار الاعتقاد القوي بأن دوالي الخصية قد تضر بالخصوبة عند بعض الذكور الضعفاء، يعد تحديد مؤشرات العلاج المناسبة، واختيار المريض المناسب لإصلاح دوالي الخصية من أهم القضايا في هذا المجال من الطب. يعتمد هذا القسم من "مؤشرات علاج دوالي الخصية" على توصيات وإرشادات الجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM) وعلى المناقشات الواردة في هذا الفصل.

اقترحت لجنة الممارسة في (ASRM) الحالات التالية من دوالي الخصية والتدبير الموصى به ملخص في الجدول (10.1). وفقا لرأي اللجنة الممارسة في (ASRM)، "لا يشار إلى علاج دوالي الخصية في المرضى الذين لديهم سائل منوي طبيعي، أو تشوه النطاف المعزول، أو دوالي الخصية تحت السريرية". يتم تقديم المزيد من التفاصيل حول تدبير دوالي الخصية تحت السريرية في قسم "دوالي الخصية تحت السريرية".

كما نوقش في الأقسام السابقة من هذا الفصل، هناك بعض المؤلفين الذين اقترحوا توسيع نطاق مؤشرات علاج دوالي الخصية لتشمل الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية، الرجال مع زيادة انشطار الحمض النووي DNA، والرجال الذين يعانون من NOA (بهدف استعادة قذف النطاف أو تحسين معدل إخراج النطاف قبل mTESE، وتحسين نتائج الحمل في التلقيح الاصطناعي). ومع ذلك، فإن هذه المؤشرات لا تزال بحاجة إلى أدلة قوية لدعم قابليتها للتطبيق.

تقنيات علاج دوالي الخصية:

يتم استخدام طريقتين أساسيتين لعلاج دوالي الخصية: الجراحة أو الانصمام عن طريق الجلد.

تتضمن الأساليب الجراحية ربط وتقسيم الأوردة المنوية مع الحفاظ على الأوردة التابعة لتفريغ الخصية. تشمل الأساليب الجراحية الطريقة المفتوحة تحت الإربية، أو الإربية، أو خلف الصفاق، أو بالمنظار. معظم خبراء دوالي الخصية استخدم نهج الجراحة المجهرية تحت الإربية أو الإربية، مع تجنب الشرايين المنوية والأوعية اللمفاوية، وبالتالي تقليل مخاطر استمرار دوالي الخصية أو تكرارها ل (1% إلى 2%)، إصابة الشرايين، أو تكوين القيلة

المائية. لايزال بعض الجراحين يستخدم الطريقة خلف الصفاق، من خلال إجراء شق صغير مفتوح في البطن. تنظير البطن أقل استخداما لعلاج دوالي الخصية وقد يحمل مخاطر إضافية للمضاعفات وإصابة الأوعية الدموية أو الأمعاء. طرق الربط العالية (خلف الصفاق أو تنظير البطن) يحمل أيضا معدلات نكس أعلى (تصل إلى 15%) وبالتالي، تعتبر أقل شأنا من المقاربات تحت الإربية أو الإربية. يتم إجراء الانصمام عن طريق الجلد لدوالي الخصية بواسطة أخصائي الأشعة التداخلية الذي يستخدم لفائف معدنية، بالونات، أو مادة مصلبة لإغلاق الأوردة المنوية الراجعة المتوسعة تحت توجيه التنظير الشعاعي. على الرغم أن هذه التقنية تنتج ألما أقل من الطريقة الإربية، إلا أن الفشل في الوصول إلى الأوردة المنوية الداخلية بسبب الصعوبات التقنية تم الإبلاغ عنها في أكثر من 20% من الحالات. بالإضافة إلى ذلك، تكون معدلات النكس (15%) أعلى مع الانصمام عن طريق الجلد مقارنة بالأساليب الجراحية المجهرية. تختلف نتائج ومضاعفات الانصمام عن طريق الجلد بالاعتماد على مهارة وخبرة أخصائي الأشعة التداخلية.

تشمل المضاعفات المبلغ عنها إصابة الأوعية الدموية، انتقال أو انفجار البالون، وخطر حدوث مضاعفات المادة الظليلة وردود الفعل التحسسية. هناك أيضا قلق بشأن الآثار المحتملة للتعرض للإشعاع على الرجال الذين يعانون من انخفاض في مستوى تكوين النطاف. على الرغم من اختلاف هذه التقنيات في المضاعفات ومعدلات التكرار، إلا أنه لم يتم إثبات تفوق أي منها فيما يتعلق بنتائج الخصوبة. يتم عرض نتائج الخصوبة التالية للعلاج الجراحي لدوالي الخصية بمزيد من التفاصيل في الأقسام السابقة "العقم، دوالي الخصية تحت السريرية، ودوالي الخصية لدى المراهقين.

التوقعات المستقبلية:

دوالي الخصية هي حالة منتشرة جدا بين الذكور وتنطوي على مخاطر محتملة تتمثل في ضعف الخصوبة في مجموعة فرعية من الأشخاص. قد يؤدي علاج دوالي الخصية إلى عكس الآثار الضارة لدوالي الخصية في العديد من الذكور. لسوء الحظ، بسبب الفهم غير الكامل للفيزيولوجيا المرضية، التحديد الدقيق للأشخاص المعرضين للخطر والتنبؤ بالأشخاص الذين يحتاجون بالفعل إلى علاج وقد يستجيبون بشكل إيجابي للعلاج لا يزال ضعيف. نأمل، أن يحمل المستقبل القريب الحل، ربما من خلال الواسمات

الجينية، والخلقية، والبروتينية، والعلامات الجزيئية.

على الرغم، من تقدم الأنظمة البصرية في الجراحة المجهرية وتطور أدوات الجراحة المجهرية ومجسات دوبلر الملحوظة، لا يزال استمرار التقدم موضع ترحيب. إدخال الروبوت في تقنيات العلاج لدوالي الخصية هي في الأفق بالفعل، وقريبا سيحدد دورها في تحديد استئصال دوالي الخصية.

الجدول 10.1

توصيات (ASRM) في تدبير دوالي الخصية.

حالة دوالي الخصية
- عندما يحاول الزوجان الإنجاب، وعندما يتم استيفاء معظم أو كل الشروط الآتية: • يعرف الزوجان بالعقم; • دوالي الخصية واضحة في الفحص السريري; • الشريك الذكر لديه معايير غير طبيعية للسائل المنوي; و • الشريكة لديها خصوبة طبيعية أو سبب محتمل للعقم يمكن علاجه، ووقت الحمل ليس مصدر للقلق. التدبير ينبغي النظر في علاج دوالي الخصية.
- ذكر بالغ لا يحاول حاليا تحقيق الحمل ولكن لديه: • دوالي خصية مجسوسة، • تحاليل غير طبيعية للسائل المنوي، • الرغبة في الخصوبة بالمستقبل، أو • ألم مرتبط بدوالي الخصية. التدبير مرشح لعلاج دوالي الخصية.

- الشباب الذكور الذين لديهم:
- • دوالي خصية سريرية،
- • معطيات سائل منوي طبيعي.

التدبير

يجب تقديم المراقبة مع تحاليل السائل المنوي كل سنة إلى سنتين.

(خطر حدوث خلل وظيفي في الخصية، راقب للكشف عن أول علامة على انخفاض تكوين النطاف).

- انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون في المصل مع دوالي خصية لدى الذكور المراهقين الذين لديهم:
- • دوالي خصية أحادية أو ثنائية و
- • دليل موضوعي على انخفاض في حجم الخصية المقابل.

التدبير

يدعو البعض إلى علاج المرشحين لعلاج دوالي الخصية.

- المراهقون الذكور الذين لديهم:
- • دوالي الخصية أحادية أو ثنائية الجانب و
- • لا يوجد دليل موضوعي على انخفاض حجم الخصية.

التدبير

يجب أن يتبع بقياسات موضوعية سنوية لحجم الخصية أو تحليل السائل المنوي للكشف عن أول علامة على إصابة الخصية المرتبطة بدوالي الخصية.

قد يتم تقديم علاج دوالي الخصية عند الكشف عن تشوهات في الخصية أو السائل المنوي.

المصدر: لجنة الممارسة بالجمعية الأميركية للطب التناسلي، وجمعية التناسل الذكوري وجراحة المسالك البولية، (Fertil, Sterli)

الاختصار: ASRM، الجمعية الأميركية للطب الإنجابي.

11 انعدام النطاف

Medhat Amer, Emad Fakhry, and Botros Rizk

مقدمة:

انعدام النطاف بالتعريف هو الغياب التام للحيوانات المنوية في سائل القذف بعد تثفيل عينتين مختلفتين من السائل المنوي ويصيب حوالي 1٪ -2٪ من الذكور عموماً، و10-15٪ من الذكور المصابين بالعقم.

انعدام النطاف الانسدادي (OA) هو عدم وجود النطاف في القذف نتيجة لفشل النقل بين الخصية والإحليل. قد يكون ناتجاً عن انسداد خلقي أو مكتسب في أي مكان على طول القناة التناسلية الذكرية أو البربخ أو الأسهر أو قناة القذف. يتم تصنيف ثلثي حالات انعدام النطاف على أنها انعدام النطاف غير الانسدادي (NOA) الناجم عن فشل تكوين النطاف (أي فشل إنتاج النطاف في الخصيتين مع مجموعة من الأسباب المختلفة لضعف الخصية الداخلي). لحسن الحظ، يمكن العثور على بعض البؤر لإنتاج النطاف لدى بعض هؤلاء الرجال.

يُطلق على وجود أقل من 1000 حيوان منوي/ مل في السائل المنوي بعد التثفيل في حين لم يتم ملاحظة أي منها في التقييم الأولي "cryptozoospermia". يمكن تشخيص المرضى الذين يعانون من cryptozoospermia مع فقد النطاف العابر (الافتراضي)، مما يعني أنه يمكن العثور على عدد قليل فقط من النطاف الناضجة في القذف. هذا على الأرجح بسبب تكوين النطاف المتغير في بعض حالات NOAأيضًا، من المهم جداً تحديد ما إذا كان الانسداد الجزئي

(مثل انسداد قناة القذف الجزئي [EDO]) موجوداً، حيث قد ينتج عن ذلك قلة النطاف الشديدة أو oligoasthenoteratospermia. لذلك، قد يمثل cryptozoospermia مرحلة بالقرب من نهاية الطيف لكلا النوعين من فقد النطاف الذي يبدأ مع قلة النطاف oligozoospermia (هي وجود عدد منخفض بشكل غير طبيعي من النطاف في عينة السائل المنوي).

مسببات انعدام النطاف الانسدادي (OA):

يمكن أن يكون OA الخلقي نتيجة لغياب ثنائي خلقي للأسهر (CBAVD) مصحوبًا عادةً بطفرات في بروتين منظم غشاء التليف الكيسي (CFTR)، مما يؤدي إلى غياب الأوعية وغياب جزئي أو كامل للبربخ.

تشمل الأسباب المكتسبة لانسداد الأسهر استئصال الأسهر، أو الإصابة علاجي المنشأ بعد إصلاح الفتق الإربي/ استئصال القيلة المنوية / استئصال القيلة المائية، أو تصوير الأسهر الذي يتم إجراؤه بطريقة غير مناسبة. يمكن أن يحدث انسداد البربخ نتيجة لزيادة الضغط داخل الأنبوب البربخي الناجم عن انسداد الأسهر الممتد مما يؤدي إلى ورم حبيبي منوي، وبعد رضوض الحوض أو كيس الصفن.

أذية البربخ الانسدادية قد تحصل خلال استئصال القيلة المائية أو بعد سحب النطاف من البربخ، أو خزعة البربخ غير المقصودة.

قد يؤدي التهاب البربخ الشديد أو الحويصلات المنوية أو البروستات أو عدوى الجهاز البولي التناسلي السفلي إلى انسداد الأقنية الذكرية. يظهر انسداد القناة الدافقة EDO في 1٪ -5٪ من الرجال المصابين بالعقم بسبب الرض أو العدوى أو الجراحة أو كيسات قناة مولر الخلقية.

يؤدي انسداد القناة الدافقة ثنائي الجانب، والغياب الخلقي للأسهر ثنائي الجانب، إلى قذف قلة حجم السائل المنوي، ويجب تمييزه عن اضطرابات القذف، مما يؤدي إلى عدم خروج السائل المنوي خارج فتحة مجرى البول (Aspermia) كما هو الحال في القذف الراجع (السكري، الدوائي، أو استئصال الودي الجراحي) أو إصابات الحبل الشوكي.

مسببات فقد النطاف غير الانسدادي (NOA):

تشمل الحالات الشائعة المرتبطة بـ NOA الجينية (على سبيل المثال الحذف الصغير لكروموسوم Y ومتلازمة كلاينفيلتر [KS]) والتشوهات الخلقية (على سبيل المثال الخصية المختفية)، وما بعد العدوى (على سبيل المثال التهاب الخصية النكافي)، والتعرض للعوامل الضارة للأقناد (كالعلاج الإشعاعي/ العلاج الكيميائي)، رضوض الخصية، وقد يكون مجهول السبب. كما يمكن أن يكون السبب في NOA هو الأشكال الخلقية والمكتسبة من قصور الغدد التناسلية hypogonadism hypogonadotropic، وهو اضطراب نادر في الغدد الصماء ناتج عن عدم وجود تحفيز كافٍ من قبل gonadotropins الغدة النخامية.

التمايز السريرى بين انعدام النطاف الانسدادي وغير الانسدادي:

يمكن أن تساعد القصة المرضية والفحص البدني والتحليل الهرموني في التمييز بين NOA وOAg.

قد يكشف التاريخ التطوري عن تأخر البلوغ في المرضى الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الخلقي أو KS. يجب توثيق العمليات الجراحية في منطقة كيس الصفن أو الإربية. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي تثبيت الخصية إلى إصابة الأسهر أو البربخ أو قد يضر بإمداد الدم بالخصية. يكون خطر الإصابة بالعقم أعلى لدى أولئك الذين لديهم خصية غير نازلة ثنائية الجانب وسنجد فقد النطاف في 89٪ من الرجال البالغين غير المعالجين. يمكن العثور على تاريخ cryptorchidism and orchidopexy في 10٪ من الرجال المصابين بالعقم. يمكن أن تؤدي العمليات الجراحية في كيس الصفن والإربية مثل إصلاح الفتق الإربي، واستئصال دوالي الخصية، واستئصال القيلة المائية، وخزعة الخصية إلى تأذي البربخ أو الأسهر مما يؤدي إلى انعدام النطاف الانسدادي. قد تتسبب الإجراءات عبر الإحليل في انسداد القناة الدافقة. التهاب الخصية النكافي بعد البلوغ قد يسبب NOA. ترتبط الأمراض الجهازية، مثل التليف الكيسي (CF)، عادةً بالغياب الخلقي للأسهر. متلازمة يونغ هي حالة نادرة تتظاهر بالتهابات الجهاز التنفسي المتكررة ويمكن أن تترافق أيضاً مع انعدام النطاف الانسدادي.

يجب توثيق تاريخ الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي، حيث يمكن

أن يؤدي التهاب البربخ إلى انسداد البربخ. الماريجوانا، السيميتيدين، النيتروفورانتوين، أدوية تنظيم الكوليسترول، وأدوية العلاج الكيميائي المؤلكلة يمكن أن تضعف إنتاج النطاف. ومع ذلك، فإن العديد من ملصقات الأدوية المستخدمة حاليًا في السوق (على سبيل المثال، بعض الأدوية المضادة للالتهابات) تفتقر إلى معلومات محددة بشأن تأثيرها على تكوين النطاف. قد تؤثر هذه الأدوية على إنتاج النطاف ونضجها، لكن الآلية الدقيقة غير معروفة بسبب نقص تجارب الاختبار المناسبة. يمكن للمرضى الذين لديهم تاريخ من الأورام الخبيثة المعالجة بعوامل العلاج الكيميائي أو الإشعاع أن يصابوا بـ NOA. يمكن أن يتسبب أي مرض حموي شديد خلال الشهرين الماضيين في انخفاض إنتاج النطاف حتى فقد النطاف، مع الأخذ في الاعتبار أن تكوين النطاف عملية تستغرق 74 يوماً حتى تكتمل. المراحل الأكثر عرضة للحمى فيما يتعلق بتركيز النطاف هي المرحلة الانتصافية ومرحلة ما بعد الانقسام (تكوين النطاف) من الخلايا المنوية الأولية المبكرة إلى المبيدات المنوية المبكرة. تكون مورفولوجيا النطاف وحركتها أكثر عرضة للحمى خلال مرحلة ما بعد الانقسام. يعد الفحص البدني أمرًا بالغ الأهمية وقد يُظهر دليلًا على تأخر سن البلوغ أو غيابه لدى الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. تعد الأطراف الطويلة بشكل غير متناسب مع تأخر إغلاق المشاشات علامة على قصور الغدد التناسلية. يجب البحث عن السمنة والتثدي وفقدان الشم وتوثيقها إن وجدت. كما يجب توثيق توزيع الشعر وكثافته. قد يكشف فحص الأعضاء التناسلية عن مواقع الشقوق السابقة التي تشير إلى جراحة سابقة في الإربية أو كيس الصفن. يجب أيضًا فحص القضيب وفتحة مجرى البول. قد تشير الآفات الجلدية التي قد تكون ناجمة عن الأمراض المنقولة جنسياً (STDs) مثل الثآليل التناسلية إلى حدوث التهاب البربخ المصاحب باعتباره أحد المضاعفات المحتملة للأمراض المنقولة جنسياً. يجب أيضًا تقييم حجم الخصية واتساقها وكتلها. نظرًا لأن معظم لحمة الخصية (85 ٪) تشارك في تكوين النطاف، فقد يترافق انخفاض حجم الخصية مع خلل في إنتاج النطاف. في انعدام النطاف الانسدادي، يكون حجم الخصية طبيعيًا عادةً، ولكن قد يشعر البربخ بالامتلاء أو المتورمة. ومع ذلك، قد يظهر انعدام النطاف غير الانسدادي خصيتين صغيرتين طريتين مع بربخ مسطح وناعم. يجب تقييم أي خلل في تناسق الخصية أو وجود كتل عن طريق فحص كيس الصفن بالموجات فوق الصوتية بسبب الخطر المحتمل للإصابة بسرطان الخصية لدى هؤلاء الرجال. يمكن

الاشتباه في KS (متلازمة كلينفلتر) بخصيتين صغيرتين جداً (أقل من 5 سم مكعب) وثابت. هذه المتلازمة هي واحدة من أكثر تشوهات الكروموسومات شيوعًا عند الأطفال حديثي الولادة. جميع مرضى KS تقريبًا لديهم 47 XXY من النمط النووي (نادرًا ما توجد حالات الفسيفساء). معدل حدوثه هو 1 لكل 500-1000 ولادة حية عند الرجال. يوصف KS في الأصل بأنه متلازمة مع التثدي، ونقص النطاف، ومظاهر أخرى من قصور الغدد التناسلية. قد يشير عدم القدرة على ملامسة الأسهر (التي يتم الشعور بها عادةً على أنها بنية حبل ثابتة) إلى الغياب الخلقي أحادي الجانب/ الثنائي للأسهر أو تطور البربخ ناقص التنسج. يتم تحسس الحبل المنوي لوجود دوالي الخصية. يتم فحص الرجل وهو يقف في غرفة دافئة. بالنسبة لدوالي الخصية الكبيرة، تكون الأوعية المتوسعة إما محسوسة بسهولة أو مرئية في كيس الصفن. يُطلب من المريض إجراء مناورة فالسالفا أثناء ملامسة الحبل بإصبع السبابة والإبهام لتشعر بدفعة مميزة (دوالي الخصية من الدرجة الأولى)، حيث تؤدي الزيادة في ضغط البطن إلى عكس التدفق الوريدي مؤقتًا إلى الأوردة المنوية. يجب فحص الذكر في وضعية الاستلقاء للتأكد من اختفاء دوالي الخصية؛ إذا لم تتراجع الدوالي بالاستلقاء، فقد يشير ذلك إلى وجود كتلة خلف الصفاق. في حالات ما بعد قطع الأسهر، يجب أن يركز الفحص على الفجوة بين نهايتي الأسهر، وموقع القطع، ووجود الورم الحبيبي بمكان قطع الأسهر. يعد الفحص الشرجي مهماً للكشف عن الحويصلات المنوية المتوسعة التي تشير إلى انسداد القناة الدافقة وأيضاً لاستبعاد كيسات خط الوسط. قد يشير تهيج البروستات إلى الإنتان، وهو سبب محتمل لانعدام النطاف الانسدادي.

التشخيص المختبرى الأولي لفقد النطاف الانسدادي وغير الانسدادي:

تحليل السائل المنوي:

يجب إجراء تحليل السائل المنوي 3 مرات على الأقل خلال فترة 6 أشهر مع فترة الامتناع عن ممارسة الجنس لمدة 48 ساعة. يجب تحليل عينة السائل المنوي بالتثفيل لتشخيص فقد النطاف. عادةً ما يكون القذف لدى مرضى NOA بحجم طبيعي للسائل المنوي (< 1.5 مل) ودرجة الحموضة (< 7.2). يشير الرقم الهيدروجيني الطبيعي إلى وجود الحويصلات المنوية سالكية القناة الدافقة. يشير الحجم المنخفض، ودرجة الحموضة المنخفضة، وغياب الفركتوز

إلى وجود EDO أو الغياب الخلقي للحويصلات المنوية، والتي تعد المنتج الرئيسي لحجم السائل المنوي والقلوية والفركتوز. قد يكون سبب انخفاض حجم القذف هو نقص هرمون التستوستيرون، والذي يمكن أن يسبب NOA. يمكن تشخيص القذف الراجع كسبب آخر لانخفاض حجم السائل المنوي من خلال وجود النطاف في تحليل البول بعد القذف، مع استبعاد تشخيص فقد النطاف. يحدث القذف إلى الوراء عندما يحدث اضطراب في التعصيب الودي لعنق المثانة مما يضعف مقاومتها للضغط العالي الناتج عن عضلات قاع الحوض أثناء القذف. هذا من شأنه أن يؤدي إلى إعادة توجيه السائل المنوي إلى المثانة. قد يكون السبب دوائياً، من تأثير ألفا الودية في عنق المثانة (حاصرات ألفا، مضادات الذهان، حاصرات العقدة)؛ أو جراحياً، بسبب تعطيل المسارات الودية التي تحفز تقلص عنق المثانة (تشريح العقدة الليمفاوية خلف الصفاق، إصابة الحبل الشوكي، استئصال البروستات عبر الإحليل). يعد مرض السكري منذ فترة طويلة من المسببات الأخرى، حيث يتسبب في حدوث 30٪ من حالات القذف الراجع بين مرضى السكري. زيادة عدد الكريات البيض في تحليل البول يمكن أن توجه نجو فقد النطاف الانسدادي بسبب انتاني، لأن جراثيم الانتانات البولية هي نفسها المسؤولة عن الأمراض الالتهابية في الجهاز التناسلي الذكري (على سبيل المثال، التهاب البربخ، الذي قد يؤدي إلى انسداد الأقنية).

عامر. وآخرون. ذكروا أن وجود النطاف المستديرة في السائل المنوي بواسطة صبغة May-Grünwald Giemsa لها قيمة تنبؤية لاستخراج النطاف من الخصية بنجاح ولها أيضاً مزايا البساطة والتوافر.

ترتبط العديد من البروتينات الموجودة في البلازما المنوية مثل البروتين المنوي LGALS3BP واللبتين المنوي ارتباطاً مباشراً بإنتاج النطاف ونضجها أو ارتباطها بالمنطقة الشفافة. تم التحقق من صحة البروتين المحدد للخصية TEX101 والبروتين المعبر عنه بالبربخ كمؤشرات حيوية للتشخيص التفريقي لـ NOA مقابل OA. لم يكن AMH المنوي مرتبطاً بسحب النطاف لدى رجال NOA كما هو مقترح من قبل.

الدراسات الهرمونية:

يتحكم محور الوطاء - الغدة النخامية - الغدد التناسلية (HPG) في تكوين النطاف، الأمر الذي يتطلب وجود المستوى الطبيعي من هرمون تحفيز الجريبات (FSH) والتستوستيرون بتراكيز عالية في الخصيتين. تم الكشف عن

الملامح الهرمونية الطبيعية في الرجال الذين يعانون من التهاب المفاصل الصافي، والعديد من الرجال (حوالي 25٪ -35٪) مع NOA لديهم مستويات عالية من FSH بسبب عدم وجود تثبيط التغذية المرتدة من الأنابيب المنوية المختلة وظيفيا. يجب التأكيد على أن مستوى FSH له قيمة تشخيصية معتدلة فقط كمؤشر مستقل لسحب النطاف في المرضى الذين يعانون من NOA. عادة ما تكون مستويات الهرمون الملوتن مرتفعة أو ضمن الحدود القصوى الطبيعية لهؤلاء الرجال. يُلاحظ قصور الغدد التناسلية، كما يتضح من انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون، فيما يقرب من نصف المرضى الذين يعانون من NOA (انعدام النطاف غير الانسدادي) ويعكس عمومًا قصور خلايا Leydig، لذلك يمكن إعطاء مصطلح "قصور الأقناد بسبب قصور موجهات القند "hypogonadotropic hypogonadism لمثل هؤلاء المرضى. وهو حالة نادرة تحدث في الغدد الصماء بسبب فشل النطاف بسبب عدم وجود تحفيز كافٍ لموجهة الغدد التناسلية. يتم التعرف على هؤلاء المرضى بسهولة لأن مستويات هرمون الغدد التناسلية والأندروجينات في الغدة النخامية منخفضة بشكل ملحوظ، ويظهرون بعلامات إما غياب أو ضعف علامات الذكورة. قصور الغدد التناسلية تحت المهاد (مثل متلازمة كالمان) هو عيب تحت المهاد وعادة ما يكون مصحوبًا بمستويات منخفضة من هرمون FSH وLHو هرمون التستوستيرون. قد ينتج انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون أيضًا عن السمنة مع ارتفاع مستويات هرمون الاستراديول في الدم بسبب زيادة النكهة المحيطية (بواسطة إنزيم أروماتيز في الأنسجة الدهنية) لأندروجينات C19. مستويات الاستراديول العالية من شأنها أن تقلل من إفراز LH وFSH وتثبط التخليق الحيوي للتستوستيرون. يمكن أن يشير انخفاض هرمون التستوستيرون لدى الرجال0 الذين يعانون من السمنة المفرطة إلى التكيف مع مستويات الغلوبيولين المرتبطة بالهرمونات الجنسية المتغيرة (SHBG) وليس نقص هرمون التستوستيرون الحقيقي. يمكن أن تسبب المستويات المرتفعة من البرولاكتين NOA ثانويًا لأنه يقلل من إطلاق LH وFSH. قد يشير انخفاض الرغبة الجنسية، أو ضعف الانتصاب الحديث، أو تغيرات المجال البصري في رجل فقد النطاف إلى وجود ورم برولاكتيني.

الاختبارات التشخيصية لانعدام النطاف:

إجراءات التصوير:

يمكن أن تكشف الموجات فوق الصوتية في كيس الصفن عن التشوهات الهيكلية في البربخ ودوالي الخصية والكتل داخل المفصل، والتي يمكن أن تساعد في تأكيد مسببات فقد النطاف. يمكن للموجات فوق الصوتية عبر المستقيم تقييم كيسات البروستات أو توسع الحويصلات المنوية التي يمكن العثور عليها في الرجال المصابين ب EDO. بالنسبة للرجال الذين يخضعون لـ CUAVD واختبار طفرة CFTR السلبي، يشار إلى الموجات فوق الصوتية الكلوية لأن 20 ٪ على الأقل من هؤلاء الرجال يمكن أن يكون لديهم عدم تكوين كلوي مماثل. تم اقتراح قيمة تنبؤية لوجود النطاف بناءً على تركيز الخصية من الفوسفوكولين والتوراين باستخدام التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي (MRS) H، ولكن الدراسات المذكورة ليست مباشرة للاستخدام المخبري السريري وتحتاج إلى الخبرة المناسبة للتعامل مع الأجهزة.

الاختبارات الجينية:

يمكن الكشف عن تشوهات الكروموسومات في حوالي 14٪ من الرجال الذين يعانون من فقد النطاف. يكون حدوثه أكثر في فقد النطاف مفرط الغدد التناسلية (20٪ مقارنة بنقص النطاف المعياري 4.9٪). شكلت 83٪ KS من حالات الشذوذ في فقد النطاف مفرط الغدد التناسلية.

يُظهر الرجال المصابون بـ CBAVD (الغياب الثنائي الخلقي للأسهر) نسبة أعلى من التشوهات في جين التليف الكيسي الموجود في موضع الكروموسوم 7 q31.2. تم وصف أكثر من 2000 طفرة في جين CFTR. كان لدى حوالي 78 ٪ من حالات CBAVD طفرة واحدة أو أكثر، بينما كان لدى 46 ٪ طفرتان في تغاير الزيجوت المركب. متغير لصق (IVS8-5T intron 8)، الذي قد يتسبب في تخطي exon 9، هو متغير متكرر موجود في CBAVD. وجد أن حوالي 1٪ -2٪ من حالات CBAVD الأوروبية لديها نمط وراثي T5 متماثل، والذي سيزيد إلى 21٪ في المرضى المصريين و19٪ في المرضى التايوانيين. بالنسبة للرجال المصابين بطفرات CFTR، فإن اختبار الشريك الأنثوي والاستشارة الوراثية إلزامي قبل العلاج المضاد للفيروسات القهقرية.

في الذراع الطويلة لكروموسوم Y، تم اكتشاف ثلاث مناطق من الحذف الصغير في 7٪ من الرجال المصابين بالعقم. الحذف الصغير هو حذف كروموسومي يمتد على بعض الجينات، ولكن لا يمكن اكتشافه عن طريق التنميط النووي نظراً لصغر حجمه. يحتوي الذراع الطويل للكروموسوم Y على منطقة في Yq11 تحتوي على 26 جيناً، والتي تعتبر مهمة لتنظيم تكوين النطاف. تسمى هذه المنطقة بعامل فقد النطاف (AZF) حيث أن الحذف الدقيق لها يرتبط غالبًا بفقدان النطاف. أكثر أنواع الحذف الفرعية شيوعاً التي تم العثور عليها في الرجال الذين يعانون من NOA هي منطقة AZFc (80٪)، AZFb (1٪ 5٪)، AZFa (0.5٪ - 4٪)، وAZFbc 1٪ -3٪).

ستظهر عمليات حذف مناطق AZFa أو AZFb مع فقد النطاف ولا يوصى باستخراج النطاف من الخصية (TESE) في تلك الحالات. قد تؤدي عمليات الحذف الجزئي في AZFa وAZFb إلى إنتاج النطاف المتبقية. الأشخاص الذين يعانون من عمليات حذف AZFc الكاملة قد يعانون من قلة النطاف إلى فقد النطاف، وهناك فرصة بنسبة 50٪ لسحب النطاف لدى هؤلاء الرجال الذين يعانون من فقد النطاف. يجب نصح هؤلاء الرجال فيما يتعلق بالمخاطر على نسلهم واستخدام الاختيار قبل الغرس لاختيار الأجنة غير المصابة.

أظهرت البيانات الأولية من دراسة حديثة أجريت على ثلاث جينات مرشحة NR5A1 وDMRT1 وTEX11 بالفعل أنه باستخدام تحليلات جينية محددة، يمكن تحسين توضيح المسببات لتكوين النطاف المضطرب بشكل كبير.

خزعة الخصية:

قد يكشف الفحص النسيجي المرضي لعينات الخزعة عن نقص تكون النطاف، أو توقف النضج المتأخر، أو توقف النضج المبكر، أو خلايا سيرتولي فقط، أو أنماط عديدة (الشكل 11.2). نادراً ما تستطب خزعة الخصية التشخيصية بمفردها لأنها لن تقدم دليلاً قاطعاً على ما إذا كان سيتم العثور على النطاف أثناء سحب النطاف، خاصة في حالة تواجد خلايا سيرتولي فقط وحالات توقف النضج [36-41] (الجدول 11.2). قد يؤدي تقييم التشريح النسيجي المرضي مع إزالة بؤر تكوين النطاف النادرة إلى تعريض محاولات السحب المستقبلية للخطر. لذا تستطب الخزعات التشخيصية إذا كان التشخيص التفريقي بين OA و NOA لا يمكن إثباته بناءً على المعايير السريرية والغدية، وأيضاً للكشف عن السرطان في الموقع بين مرضى فقد النطاف [42].

تدبير فقد النطاف:

إن العلاج المناسب لـ OA هو التصحيح الجراحي إذا كان ذلك ممكناً، أما بالنسبة لـ NOA فهو استخراج النطاف من الخصية بالجراحة المجهرية (mTESE) متبوعًا بحقن النطاف داخل الهيولى (ICSI). يمكن أن تساعد تجربة لتحديد وتصحيح العوامل التي يمكن أن تثبط تكون النطاف (على سبيل المثال، العدوى، أو عدم التوازن الهرموني، أو الدوالي) الأطباء في الحصول على نطاف متحركة نادرة في القذف لدى هؤلاء المرضى دون الحاجة إلى سحب النطاف جراحياً. قد يؤدي تدبير المشكلات القابلة للتصحيح في هذه الحالات أيضاً إلى زيادة فرص سحب النطاف الإيجابية في خزعة الخصية [3].

تدبير فقد النطاف الانسدادي:

يعتمد القرار في الجراحة المجهرية لإصلاح قطع القناة المنوية على القصة الجراحية السابقة، والخصوبة السابقة، وعمر الشريكة وخصوبتها لأن الحصول على نطاف في القذف قد يستغرق عاماً أو أكثر. وفقاً لمستوى الانسداد، يمكن أن يخضع هؤلاء الرجال للمفاغرة الأسهرية الأسهرية أو المفاغرة الأسهرية البربخية. يبلغ معدل السالكيّة 100٪ تقريبًا مع المفاغرة الأسهرية الأسهرية عندما يتم العثور على النطاف في الأسهر قبل المفاغرة. بينما مع المفاغرة الأسهرية البربخية، يتراوح معدل السالكيّة بين 50٪ و 80٪. يمكن أن تصل معدلات الحمل بعد المفاغرة الأسهرية الأسهرية إلى 63٪ دون إخصاب مساعد، والتي ستنخفض إلى 43٪ بعد المفاغرة الأسهرية البربخية. تتضمن مؤشرات نتائج الجراحة المجهرية جودة السائل داخل الأسهر أثناء العملية ووجود الورم الحبيبي للحيوانات المنوية، وفترة انسداد الأوعية الدموية، وخبرة الجراح [8،43].

يمكن معالجة الحالات التي تم تشخيصها بانسداد مجرى القذف عن طريق القطع عبر الإحليل (TURED) للقنوات الدافعة. أولئك الذين لديهم EDO الخلقي لديهم إنذار أفضل، مع تحسن بنسبة 100 ٪ في معايير السائل المنوي (الحركية والحجم)، وتحسن بنسبة 83 ٪ في عدد الحيوانات المنوية، ومعدل الحمل الناجح بنسبة 66 ٪. ومع ذلك، فإن الذكور الذين لديهم EDO المكتسب لديهم تحسن بنسبة 37.5 ٪ فقط في معايير السائل المنوي لديهم وحمل ناجح بنسبة 12.5 ٪ [6].

بالنسبة للحالات المصابة بـ CBAVD والإصابات الأسهرية طبي المنشأ التي لا يمكن إصلاحها، فإن الاستخراج الجراحي للنطاف وICSI هو خط العلاج

الموصى به. رشف البربخ عن طريق الجلد (PESA)، رشف النطاف من البربخ بالجراحة المجهرية (MESA)، رشف النطاف من الخصية (TESA)، خزعة الخصية عن طريق الجلد كلها طرق فعالة لاستخراج النطاف. يتم إجراء PESA تحت التخدير الموضعي والبربخ يتم ثقبه عبر الجلد بإبرة G-26 ملحقة بمحقنة التوبركولين. بينما يتطلب MESA شق كيس الصفن لكشف البربخ والحصول على عينة النطاف من القناة البربخية تحت المجهر الجراحي. تزيد عمليات استخراج النطاف عن طريق الجلد من خطر الإصابة بالورم الدموي مقارنة بالتقنيات الجراحية.

حركية النطاف ليست عالية مثل النطاف التي يتم قذفها لأن تلك النطاف لم تحصل على فترة عبور بربخية مناسبة؛ هذه النطاف ليست ناضجة تماماً ، ولكن المعدلات السريرية للحمل/الولادة قابلة للمقارنة مع النطاف التي يتم قذفها. فيما يتعلق بتأثير مصدر النطاف على نتائج ICSI، فقد تم التأكيد على أن نطاف الخصية والبربخ لها نفس معدلات الإخصاب والحمل والزرع.

استخدام النطاف البربخية في ART هو الطريقة المفضلة في حالات OA بسبب ارتفاع عدد النطاف البربخية وحركيتها والاختلاطات المحتملة لاستخراج الخصية، بما في ذلك الالتهاب ، والورم الدموي ، وإزالة التوعية، وانخفاض مستويات هرمون التستوستيرون المصلي. يوصى بالحفظ بالتبريد لأن البيانات تشير إلى نتائج ممتازة مكافئة مع النطاف الطازجة أو المجمدة المستخدمة في ICSI.

تدبير فقد النطاف غير الانسدادي:

- **العلاج الدوائي:**

يمكن تدبير الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية عن طريق البدائل الصنعية لـ FSH و LH. تُعطى موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) 1000-2500 وحدة دولية مرتين أسبوعياً حتى تصبح مستويات تستوستيرون المصل طبيعية (قد يستغرق ذلك 6-12 شهراً). يمكن إضافة FSH المأشوب بجرعة 75-100 وحدة دولية ثلاث مرات كل أسبوع إذا لم تتم رؤية النطاف في القذف. قد يستغرق ذلك ما يصل إلى عامين حتى يتم الكشف عن إنتاج النطاف. هناك تباين كبير في الاستجابة للعلاج الهرموني بين مرضى قصور الغدد التناسلية معَ نقص موجهة الغدد التناسلية، والذي يرتبط بالوظيفة الفردية المتبقية للغدة النخامية.

أولئك الذين لا يستجيبون لنظام معين قد يستفيدون من نظام آخر [3].

عادة ما يكون لدى مرضى فقد النطاف المصابين بفشل الخصية البدئي مستويات مرتفعة من موجهة الغدد التناسلية، لذا فإن العلاج الدوائي السابق غير فعال في هؤلاء الرجال. يمكن استخدام عقار كلوميفين سترات ومضادات موجهة الغدد التناسلية ومثبطات الأروماتاز تجريبياً. كلوميفين سيترات، وهو مُعدِل انتقائي لمستقبلات الاستروجين، يرتبط بمستقبلات هرمون الاستروجين في منطقة الوطاء والغدة النخامية، مما يتسبب في إفراز الغدة النخامية لمستويات متزايدة من الهرمون اللوتيني، الذي يرتبط بمستقبلاته في خلايا لايديغ، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الأندروجين.

يرتبط hCG بمستقبلات LH في خلايا لايديغ ويحفز إنتاج الأندروجين [45]. يمكن أن يعزى دور مثل هذه العلاجات في هؤلاء المرضى إلى التحفيز الضعيف لخلايا لايديغ بواسطة الهرمونات داخلية المنشأ. قد يفتقرون إلى مستويات كافية من هرمون التستوستيرون داخل الخصية، والذي ينظم عملية تكوين النطاف [46]. زيادة مستويات هرمون التستوستيرون داخل الخصية من شأنه أن يحفز تخليق الحمض النووي للنطاف وتكوين النطاف في المرضى الذين لديهم نشاط تكويني متبقي للنطاف. أيضاً، يزداد التعبير عن المستضد النووي الخلوي (PCNA) في الخلايا المولدة للنطاف. يتم التعبير عن PCNA في النواة خلال جميع مراحل دورة الخلية، مع أقصى تعبير في مرحلتي S و G2. وبالتالي، سيتم الكشف عن النبيبات المنوية جيدة التمايز أثناء الحصول على النطاف [47].

مثبطات الأروماتاز (AIs) هي الدواء المفضل لدى الذكور المصابين بالعقم الذين لديهم مستويات هرمون تستوستيرون طبيعية، ولكن مع انخفاض نسب التستوستيرون إلى الاستراديول. للاستراديول تلقيم راجع سلبي على الوطاء والغدة النخامية لتقليل إفرازات الغدد التناسلية، مما يؤثر في النهاية على تكوين النطاف. لذا فإن مثبطات الأروماتاز تقلل من مستويات الإستروجين عن طريق تثبيط إنزيمات السيتوكروم p450 بشكل عكسي. إن تقليل التلقيم الراجع السلبي للإستروجين على الوطاء سيسمح بنبضات أقوى للهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) التي تحفز الغدة النخامية على زيادة إنتاج هرمون FSH. تؤدي زيادة هرمون FSH أخيراً إلى زيادة تكوين النطاف داخل خلايا سيرتولي.

نظراً لأن AIs تزيد من مستويات هرمون التستوستيرون دون التأثير على مستويات هرمون الاستروجين، على عكس عقار كلوميفين سترات ، فهي أدوية أفضل للرجال الذين لديهم نسب غير طبيعية من هرمون التستوستيرون إلى الاستراديول. وقد ثبت أن ليتروزول، عقار أقوى من عقار أناسترازول، يسبب زيادة ملحوظة في هرمون التستوستيرون في الدم و FSH في المرضى الذين يعانون من NOA.

- **استئصال دوالي الخصية:**

قد ينتج عن دوالي الخصية فقد النطاف كناتج عن التأثيرات الخصيوية. إصلاح دوالي الخصية في حالات NOA أمر متضارب. على الرغم من أن عودة المطاف إلى السائل المنوي بعد إصلاح دوالي الخصية في تلك الحالات أمر نادر الحدوث، إلا أنه قد يؤدي إلى تحسين إنتاج النطاف داخل الخصية. التوقيت المفضل لإصلاح دوالي الخصية هو على الأقل 3-6 أشهر قبل TESE للحصول على أفضل تحسن. ومع ذلك، فقد وثق بعض المؤلفين أن معدلات الحصول على النطاف لم تختلف في الرجال الذين عولجوا من دوالي الخصية قبل الحصول على النطاف مقارنة مع أولئك الذين لم يعالجوا [49،50].

- **الحصول على النطاف والإخصاب المساعد:**

قد يكون الحصول على النطاف والتخصيب في المختبر (IVF / ICSI) هو الخيار الوحيد للرجال الذين يعانون من NOA. يوصى بإجراء TESE مع المجهر الجراحي لتقليل إصابة الأوعية الدموية وحدوث ورم دموي وزيادة نجاح الحصول على النطاف [51]. يتم استئصال لطخات متعددة من الأنابيب المنوية ومعالجتها لاستخراج النطاف. يساعد المجهر الجراحي في تحديد الأنابيب الوظيفية، والتي عادة ما تكون أعرض في القطر وأكثر عتامة من الأنابيب الليفية والأنابيب المحتوية على خلايا سيرتولي فقط. أثناء التسليخ المجهري TESE، يكون أفضل قطر نبيبات منوية (ST) للحصول على النطاف من الخصية هو 110 ميكرون. عندما يكون قطر ST 300 ميكرون أو أكثر، فإن خزعة نبيب واحدة كافية للحصول على النطاف من أجل ICSI أو تجميد الحيوانات المنوية بأقل استئصال للأنسجة [52]. تم التأكيد على أن TESE بالجراحة المجهرية أكثر أماناً من التقنية التقليدية فيما يتعلق بإزالة الأوعية الدموية من أنسجة الخصية كما هو موجود في التصوير بالموجات فوق الصوتية المتسلسل الذي تم إجراؤه لتلك الحالات [53]. بالنسبة لتلك الحالات التي يُتوقع فيها صعوبة في الحصول

على النطاف، من الأفضل البدء في الحصول على النطاف من الخصية قبل 8 ساعات على الأقل من التقاط البويضة لتجنب تلف البويضات بعد النضج [54]. من المفيد أيضًا قبل إجراء TESE / ICSI أن يتم تحليل عينة من السائل المنوي للتحقق من وجود النطاف [3]. قد يكون لدى بعض المرضى نطاف في القذف في ذلك اليوم، في حين أن خزعة الخصية قد لا تكشف عن أي نطاف (تفتقد بؤر نادرة لتكوين النطاف أثناء الخزعة بينما القذف عبارة عن مجموعة حقيقية من إنتاج جميع الأنابيب المنوية). عادةً ما يتم إحداث اضطراب ميكانيكي للأنابيب باستخدام محاقن التوبركولين أو التقطيع بواسطة شرائح زجاجية، ويتم الهضم الأنزيمي عن طريق حضن عينات الخصية مع الكولاجيناز. يستخدم محلول حل خلايا الدم الحمراء للتخلص من خلايا الدم الحمراء الزائدة. عندما يتم الحصول على النطاف غير المتحركة فقط، بعد المعالجة، يمكن استخدام المنشطات الحركية، مثل البنتوكسيفيلين [55]. يمكن استخدام طرق مختلفة للكشف عن النطاف الحية ولكن غير المتحركة، مثل اختبار التورم ناقص التناضح، واختبار مرونة ذيل النطاف، واستخدام الليزر والمجهر المستقطب (BPM). لا ينصح باستخدام الحيوانات المنوية غير المتحركة لـICSI.

تم التأكيد أن الفاصل الزمني الأدنى بين مناورتين متتاليتين من خزعة الخصية على نفس الخصية هو 3 أشهر، بينما نصح شليغل 1997 بفترة 6 أشهر يمكن اعتبارها لتعظيم نتائج الحصول عبى النطاف وتجنب المضاعفات المحتملة. لوحظ انخفاض عابر في مستويات هرمون التستوستيرون بعد اختبار TESE الذي يرتفع إلى خط الأساس بعد 18-26 شهراً. لوحظت هذه النتيجة في الغالب في حالات NOA وقد تكون ناتجة عن إزالة بعض أنسجة الخصية مما أدى إلى انخفاض كتلة خلايا لايديغ أو بسبب تلف الأوعية الدموية، مما قد يؤدي إلى انخفاض تحفيز خلايا لايديغ بواسطة LH لأنه لا يمكن الوصول بشكل مؤثر إلى تلك الخلايا أو هرمون التستوستيرون لا يمكن إطلاقه بشكل مؤثؤ في الدم [59]. يوصى بشكل روتيني بالحفظ بالتبريد للنطاف المأخوذة من الخصية خوفًا من الفشل المستقبلي في الحصول على نطاف متحركة في مريض بهذا الحجم الصغير من الخصية. يقترح بعض المؤلفين تكرار الحصول على النطاف في مثل هذه الحالات بسبب انخفاض نتائج ICSI عند استخدام النطاف المجمدة المذابة مقارنة بالنطاف الطازجة [60]. في مراجعة التحليل التلوي، أظهر استخدام النطاف الطازجة مقابل المجمدة في ICSI في حالات NOA معدلات إخصاب

وحمل مماثلة [61]. الجدولان 11.3 و 11.4، اللذان يقارنان نتيجة ICSI بين النطاف الطازجة والمجمدة في هؤلاء المرضى ، يسمحان بمزيد من الثقة في نتائج النطاف المجمدة في ICSI [62- 76]. كحل للتغلب على الموقف عندما لا يتم الحصول على النطاف الناضجة، تمت تجربة IVF مع خلايا إنتاشية غير ناضجة أو زرعها في المختبر. إن ICSI مع الخلايا الإنتاشية غير الناضجة هو موضوع نقاش ومحظور في العديد من البلدان [77،78]. التقنية الجديدة للنطاف في المختبر ستمكننا من الحصول على خلايا أحادية الصيغة الصبغية البشرية من الخلايا الجذعية متعددة القدرات من أصل جسمي. إن Haploidization هي تقنية جديدة للحصول على النطاف عن طريق تقنية الاستنساخ البيولوجي.

لا تزال النقاشات حول السلامة والأخلاق المتعلقة بالانتقال المحتمل لاضطرابات بصمة الجينوم غير محددة [79 ، 80].

الخلاصة:

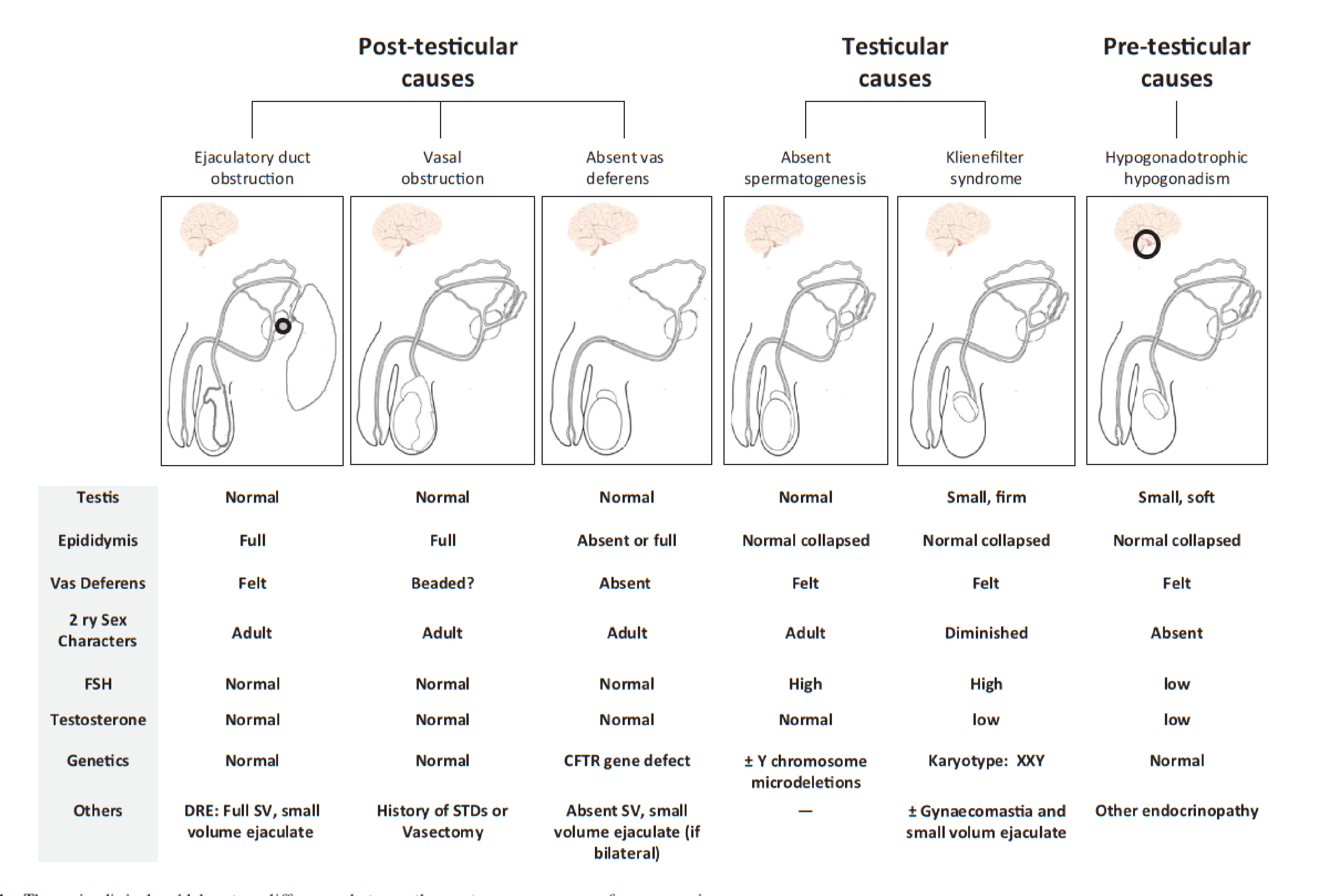
لقد تم إحراز تقدم كبير خلال السنوات القليلة الماضية في فهمنا لعقم الذكور.

لعب هذا الفهم، بالإضافة إلى التقدم التكنولوجي السريع، دوراً كبيراً في تدبير الذكور المصابين بفقدان النطاف. على سبيل المثال ، يوفر تكوين النطاف في المختبر الأمل في التطبيقات الواقعية المستقبلية. لا يزال هناك أمل في أن يؤدي تقدم تكنولوجيا الإخصاب إلى نتائج مفاجئة في البشر.

TABLE 11.1

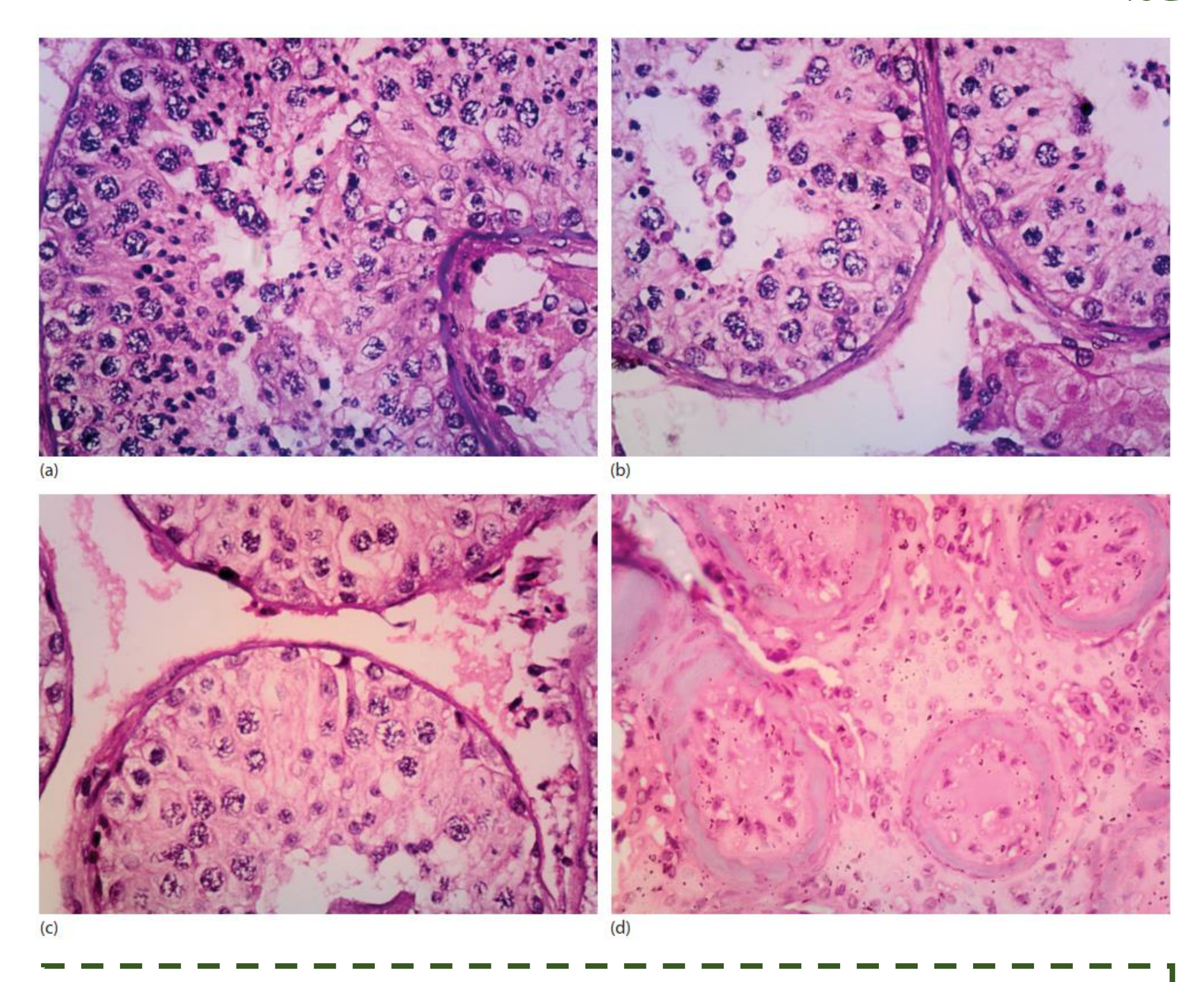
Etiology of Azoospermia

According to Level		Genetic	Developmental	Infection and Infiltrative Diseases	Autoimmune	Trauma	Systemic Diseases	Iatrogenic (Surgery-Drugs)	Neoplastic
Non-obstructive Azoospermia	Pretesticular causes (hypogonadotropic hypogonadism)	Hypothalamic hypogonadotropic hypogonadism (with or without anosmia), congenital hypogonadotropic hypogonadism, pituitary disorders with hypogonadism, Prader–Willi syndrome, Homeobox protein prophet of PIT-1 (PROP-1) mutation, basal encephalocele, generalized anterior pituitary hormone disorders, selective gonadotrophin deficiency		Sarcoidosis, tuberculosis, coccidioido-mycosis, hemochromatosis, syphilis, histiocytosis X	Isolated, autoimmune syndromes	Traumatic brain injury	Chronic renal failure, cirrhosis, Human Immune deficiency virus (HIV), sickle cell disease, amyloidosis	Anabolic steroids, postpituitary surgery	Pituitary tumors (functional or nonfunctional tumors), craniopharyngioma
	Testicular causes (Hypergonadotropic hypogonadism)	Klinefelter syndrome, Y chromosome microdeletions, XX male syndrome, bilateral anorchia, Noonan syndrome, autosomal translocations, androgen receptor mutation, 5α-reductase deficiency, Steroidogenic acute regulatory protein (St AR) mutation, 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase(3BHSD) type 2 mutation, Steroid 5-alpha-reductase 2 (SRD5A2) mutation, myotonic dystrophy	Prenatal diethylstilbestrol syndrome, cryptorchidism, exposure to gonadotoxins, varicocele	Mumps orchitis		Testicular trauma/torsion		Opioids, alcohol, ketoconazole, spironolactone, cimetidine, radiotherapy/ chemotherapy.	Testicular tumors
Obstructive-Azoospermia	Posttesticular causes	congenital bilateral absent vas, congenital Müllerian duct cyst, cystic fibrosis, Young syndrome		Severe inflammation of the epididymis, prostate, seminal vesicles		Pelvic/scrotal trauma, vasography		Post vasectomy, inguinal hernia repair, vasography, after hydrocelectomy, after microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA), percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) or inadvertent epididymal biopsy	



	Ejaculatory duct obstruction	Vasal obstruction	Absent vas deferens	Absent spermatogenesis	Klienefilter syndrome	Hypogonadotrophic hypogonadism
Testis	Normal	Normal	Normal	Normal	Small, firm	Small, soft
Epididymis	Full	Full	Absent or full	Normal collapsed	Normal collapsed	Normal collapsed
Vas Deferens	Felt	Beaded?	Absent	Felt	Felt	Felt
2 ry Sex Characters	Adult	Adult	Adult	Adult	Diminished	Absent
FSH	Normal	Normal	Normal	High	High	low
Testosterone	Normal	Normal	Normal	Normal	low	low
Genetics	Normal	Normal	CFTR gene defect	± Y chromosome microdeletions	Karyotype: XXY	Normal
Others	DRE: Full SV, small volume ejaculate	History of STDs or Vasectomy	Absent SV, small volume ejaculate (if bilateral)	—	± Gynaecomastia and small volum ejaculate	Other endocrinopathy

FIGURE 11.1 The main clinical and laboratory differences between the most common causes of azoospermia.
Abbreviations: CFTR, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; DRE, digital rectal examination; FSH, follicle-stimulating hormone; STDs, sexually transmitted diseases; SVs, seminal vesicles.



الشكل 11.2: (A) تظهر خزعة الخصية تكوين النطاف الطبيعي ؛ (ب) خزعة الخصية التي تظهر الأنابيب المنوية مع نقص تكوين النطاف (عدد قليل من الخلايا) ؛ (ج) خزعة الخصية التي تظهر الأنابيب المنوية مع توقف تكون النطاف البدئي (توقف تكون مبكر للنطاف) ؛ (د) خزعة الخصية التي تظهر الأنابيب المنوية المبطنة بخلايا سيرتولي فقط. (بإذن من الدكتور أحمد رجب والدكتورة رحم شهاب ، مستشفى آدم الدولي ، مصر.)

TABLE 11.2

Some Studies Showing the Effect of Testicular Histopathology on Sperm Retrieval Rates in Nonobstructive Azoospermic Men

			Hypospermatogenesis		Maturational Arrest		Sertoli Cell Only		Hyalinization/Sclerosis	
Publication	NOA Cases	Sperm-Retrieval Method	Frequency	Positive Retrieval%	Frequency	Positive Retrieval%	Frequency	Positive Retrieval%	Frequency	Positive Retrieval%
Tournaye et al. 1997 (36)	395	TESE	4.0%	100.0%	19.2%	51.3%	28.3%	50.8%	4.6%	38.9%
Amer et al. 1999 (57)	316	TESE	27% (mixed pathology)	59% (mixed pathology)	24.0%	56.0%	35.0%	23.0%	13.0%	23.0%
Su et al. 1999 (37)	75	TESE	49.3%	79.0%	24.0%	47.0%	26.5%	24.0%		
Amer et al. 2000 (54)	100	Micro-TESE/ conventional	7.0%	85.0%	16.0%	62.0%	27.0%	33.0%	12.0%	8.0%
Estevs et al. 2014 (38)	365	Micro-TESE	23.6%	100.0%	18.8%	40.3%	57.6%	19.5%		
Guler et al. 2015 (39)	213	TESE	13.7%	81.1%	14.0%	21.1%	28.0%	32,9%	5.2%	35.7%
Vloeberghs et al. 2015 (40)	714	TESE or Micro-TESE			16.3%	45.7%	72.0%	38.4%	11.6%	41.3%
Eken and Gulek 2018 (41)	117	Micro-TESE	48.7%	96.5%	16.2%	42.1%	20.5%	29.1%	14.5%	35.3%

Abbreviation: TESE, testicular sperm extraction.

TABLE 11.3

The Clinical Outcome after Using Testicular Sperm in ICSI for Nonobstructive Azoospermic Men

Publication	NOA Cycles	Compared with	Fertilization% (Fert%)	Good Embryo% (GE%)	Positive hCG/ET (Pr%)	Clinical PR/ET (CPR)	Miscarriage% (MC%)	Implantation rate (IR)	Live Birth Delivery rate/ ET (LBR)	Significant Results
Palermo et al. 1999 (62)	53	Fresh testicular sperm from OA cases	57.0%			49.1%				OA cases are better in Fert%
De Croo et al. 2000 (63)	30	Fresh testicular sperm from OA cases	67.8%	9.9% (D2)	36.7%	36.7%	18.0%	25.8%		No difference between the two groups
Friedler et al. 2002 (64)	128	Fresh epididymal sperm from OA cases	51.0%		32.4%	26.5%	18.4%	14.8%		No difference between the two groups
Semia˜o-Francisco et al. 2010 (65)	102	Fresh epididymal sperm from OA cases	50.4%			29.7%	37%	9.6%		OA cases are better in Fert%
Estevs et al. 2014 (38)	151	Fresh testicular sperm from OA and ejaculate donor cases	47.0%	43.3%		27.8%	28.6%		19.9%	OA and donor cases are better in Fert%, GE%, CPR and LBR
Estevs and Agarwal 2013 (4)	188	Fresh testicular sperm from OA and ejaculate infertile cases	43.7%	45.3%		28.6%	19.2%		21.4%	OA and nonazoospermic infertile cases are better in Fert%, GE%, CPR and LBR
Vloeberghs et al. 2015 (66)	437 (fresh & frozen)		49.7%		34.0%	26.7%		15.1%	25.3%	
Okuyama et al. 2017 (60)	201	Fresh testicular sperm from OA, cryptozoospermia, KF cases	55.7%			41.6%	10.7%		21.8%	OA are better than the others in Fert%
Mazzilli et al. 2017 (67)	49	Fresh testicular sperm from OA, normal, OAT	53.1%	40.6% (Blastulation)	34.8%	30.4%	14.3%		13.3%	Normal cases are better in Fert%, Blastulation%, LBR/ OPU

Abbreviations: OA, Olligo-asthenozoospermia; OAT, Oligo-asthenoteratoaoospermia; ET, Embryo transfer; OPU, Ovum pick up.

TABLE 11.4

The Clinical Outcome after Using Frozen Testicular Sperm in ICSI for Nonobstructive Azoospermic Men

Publication	Frozen NOA Cycles	Compared With	Fertilization% (Fert%)	Good Embryo% (GE%)	Positive hCG/ET (Pr%)	Clinical PR/ET (CPR)	Miscarriage% (MC%)	Implantation Rate (IR)	Live Birth Delivery rate/ET (LBR)	Significant Results
Habermann et al. 2000 (68)	9	Fresh testicular sperm from NOA & OA cases	56.0%			67.0%		24.0%		No difference in Fert%, CPR% between all studied groups
Verheyen et al. 2004 (69)	77	Fresh testicular sperm from NOA cases	58.4%		28.6%	20.8%		11.3%		No difference in Fert%, CPR%, IR between the studied groups
Hauser et al. 2005 (70)	13	Fresh testicular sperm from NOA cases versus own frozen sperm	41.1%	66.7% (I&II on D2/D3)		15.4%		5.9%	15,4%	No difference in Fert%, embryo quality, CPR%, IR between the studied groups
Sousa et al. 2002 (71)	37	Fresh testicular sperm from NOA cases	60.0%	82% (I&II)		24.3%				No difference in Fert%, embryo quality, CPR% between the studied groups
Wu et al. 2005 (72)	24	Fresh testicular sperm from NOA & OA cases	65.8%	53.8%		62.5%	20.8%	25.0%		A difference in IR between frozen and Fresh groups (OA and NOA)
Friedler et al. 2002 (73)	63	Fresh testicular sperm from NOA cases	51.0%			32.7%	21.0%	17.4%		No difference in Fert%, CPR%, MC and IR between the studied groups
Schachter-Safrai et al. 2017 (74)	48	Fresh testicular sperm from NOA cases	49.0%							No difference in Fert% between the studied groups
Hesel et al. 2015 (75)	600	Fresh testicular sperm from NOA cases			29.0%	22.3%			21.0%	No difference in Fert%, CPR%, LBR between the studied groups
Kalsi et al. 2011 (76)	7	Fresh testicular sperm from NOA cases	63.4%			57.1%	0.0%		57.1%	A difference in CPR%, MC, and LBR in favor of the frozen sperm group

Abbreviations: CPR, Clinical pregnancy rate; IR, Implantation Rate; D2, Day 2; D3, Day 3.

12 ضعف الانتصاب
Erectile dysfunction

Mark Johnson, Marco Falcone, Tarek M. A. Aly, and Amr Abdel Raheem

تعريف:

يعرّف ضعف الانتصاب Erectile dysfunction (ED) بأنه عدم القدرة على الانتصاب المستمر أو المتكرر للحصول على انتصاب القضيب أو الحفاظ على صلابة كافية للجماع لمدة لا تقل عن 3 أشهر. مع استبعاد الضعف الجنسي المحرض جراحيًا أو الرضي.

انتشار المرض:

الضعف الجنسي هو حالة شائعة يمكن أن تؤثر على الرجال من جميع الأعمار. بشكل عام، يزداد انتشار الضعف الجنسي مع تقدم العمر؛ ومع ذلك في كثير من الأحيان لا يتم الإبلاغ عنها بسبب طبيعة الحالة.

يقدر معدل انتشار الضعف الجنسي ليصل إلى 322 مليون بحلول عام 2025 من 152 مليون في عام 1995. يستشهد قسم الطب الجنسي للجنة الاستشارية الدولية بانتشار الضعف الجنسي لدى الرجال الأصغر سنًا من 40 سنة بين 1٪ - 9٪. بالنسبة للرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و59 عامًا، تم الإبلاغ أن معدل الانتشار منخفض مثل 2٪ -9٪ ومرتفع مثل 20٪ - 30٪ في دراسات مختلفة. قد يكون هذا بسبب الاختلافات في المجتمع الذي تمت دراسته أو الاختلافات في تعريف الضعف الجنسي بين الدراسات. يقدر أن يكون انتشار الضعف الجنسي لسن 60- 69 سنة بين 20٪ - 40٪ بينما يصل

الانتشار إلى 75٪ للرجال في السبعينيات والثمانينيات من العمر.

مزيد من البيانات الوبائية قدمتها دراسة شيخوخة الذكور في ولاية ماساتشوستس (دراسة استباقية كبيرة قائمة على السكان)، والتي قدرت تقريبا 26 حالة لكل 1000 رجل - سنة. ارتفع هذا إلى 46 لكل 1000 رجل –سنة للرجال الذين تتراوح اعمارهم بين60 و69 سنة.

آلية الانتصاب (فسيولوجيا الانتصاب):

يحدث انتصاب القضيب على شكل شلال وعائي عصبي ويتأثر بشدة بالعوامل الهرمونية والنفسية. في حالة الارتخاء أو الراحة، يزداد انقباض العضلات الملساء الكهفية مما يؤدي إلى مقاومة عالية للأوعية الدموية الطرفية. ينتج عن هذا دخول كمية صغيرة من الدم إلى الأجسام الكهفية corporal bodies (الشكل 12.1). يتم التحكم في هذا من قبل الجهاز العصبي الودي والناقل العصبي نورأدرينالين. يؤدي التحفيز الجنسي والتنشيط العصبي اللاحق إلى توسع الأوعية واسترخاء العضلات الملساء الكهفية.

تشارك العديد من النواقل العصبية في إثارة الانتصاب. ومع ذلك، يبدو أن أكسيد النيتريك (NO) يلعب دورًا رئيسيًا. يتم تحرير NO من خلايا عصبية لا ودية واللا كولينية وغير الأدرينالية (NANC) (nonadrenergic noncholinergic) في العضلات الملساء الكهفية [5]. ينتج عن هذا الحدث الوعائي العصبي توسع الشرايين، توسيع الجيوب الكهفية، وانخفاض عام في مقاومة الأوعية الدموية الطرفية. ينتج عن هذا تدفق صافي من الدم إلى القضيب، مما يؤدي إلى تمدد أو تورم.

تحد الغلالة البيضاء السميكة المحيطة بالأجسام الكهفية من التوسع، وبالتالي تزيد من الضغط داخل الجسم.

مع زيادة الضغط، ينخفض التدفق الوريدي، وبمجرد أن يتم ضغط الأوردة بين الطبقات الطولية الداخلية والخارجية من الغلالة، تكون قد حدثت مرحلة الانتصاب الكامل. يتم تحقيق زيادات أخرى في الضغط عن طريق تقلص العضلة الإسكية الكهفية.

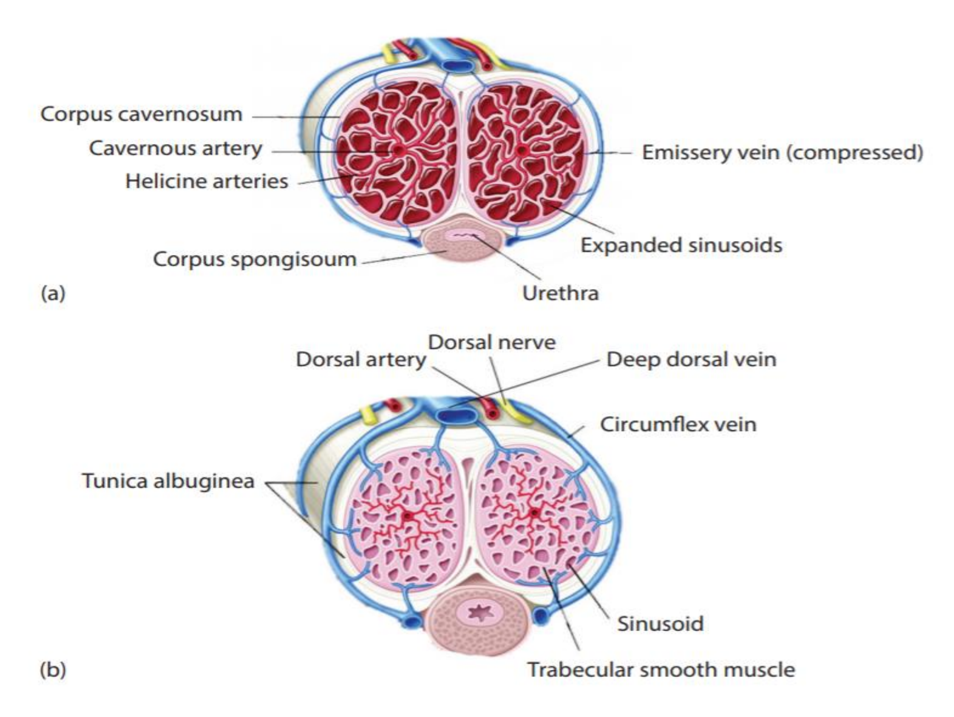


FIGURE 12.1 Muscular and vascular changes between (a) erect and (b) flaccid penis.

المسببات المرضية:

ينقسم الضعف الجنسي على نطاق واسع إلى أسباب نفسية وعضوية. تنقسم الأسباب العضوية كذلك إلى هرمونية، شريانية، كهفية، عصبية، أو تسببها الأدوية. في كثير من الأحيان يعاني الرجال من ضعف الانتصاب نتيجة لأسباب عضوية ونفسية المنشأ على سبيل المثال، غالبًا ما يقلق الرجال الذين لديهم سبب جسدي لضعف الانتصاب حول انتصابهم، مما قد يؤدي إلى تفاقم أعراضهم.

أسباب عصبية:

تتسبب أيضا عدد من الحالات العصبية في الضعف الجنسي. يمكن تقسيمها إلى أسباب مركزية أو محيطية.

تشمل الأسباب المركزية التصلب المتعدد ومرض باركنسون وإصابات الحبل الشوكي. بينما ينتج الضعف الجنسي المحيطي عن جراحة الحوض الجذرية التي قد تعطل الأعصاب الكهفية (على سبيل المثال، استئصال البروستات، استئصال المثانة، الاستئصال الأمامي). مع استمرار تطور التقنيات الجراحية، فإن إجراءات تجنب الأعصاب أصبحت الآن أكثر شيوعًا وتحسن معدلات الفاعلية.

أسباب هرمونية:

وقد ارتبطت حالات مثل نقص هرمون التستوستيرون (قصور الغدد التناسلية)، فرط برولاكتين الدم، فرط نشاط الغدة الدرقية أو قصور الغدة الدرقية جميعها بضعف الإنتصاب ED. يسبب نقص التستوستيرون انخفاضًا في الانتصاب المرتبط بالنوم، وتقليل الرغبة الجنسية، ويساعد في إنتاج NO synthase PDE-5g في القضيب. إن فرط برولاكتين الدم هو أكثر شيوعًا بسبب الأدوية ولكن يمكن أن تكون بسبب أورام البرولاكتين في الغدة النخامية. يؤدي فرط برولاكتين الدم إلى تثبيط مركزي لهرمون إفراز الغدد التناسلية (GnRH)، الذي يثبط الهرمون اللوتيني (LH)، وهو مطلوب لإفراز هرمون التستوستيرون. بعض الأدلة تشير إلى أن فرط نشاط الغدة الدرقية أو قصور الغدة الدرقية مرتبطان مع الضعف الجنسي.

ضعف الانتصاب الوعائي:

يحدث ضعف الانتصاب الوعائي بسبب عدم كفاية تدفق الشرايين إلى القضيب لإحداث انتصاب صلب. بنفس الفيزيولوجيا المرضية وعوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية. وتشمل ارتفاع ضغط الدم واضطراب شحوم الدم، وتصلب الشرايين، داء السكري، والتدخين. تؤدي عوامل الخطر هذه إلى اختلال وظيفي في البطانية وتراجع إنتاج البطانية الفسيولوجي لأكسيد النيتروجين NO.

ضعف الانتصاب النفسي:

هناك العديد من النظريات النفسية التي تصف الضعف الجنسي النفسي، بما في ذلك النظريات الإدراكية والسلوكية والديناميكية النفسية. كلٍّ منها يركّز على العوامل التالية:

- العوامل المؤهبة: عدم كفاية التربية الجنسية، والاعتداء الجنسي، والتنشئة الصارمة.
- العوامل المؤثرة: مشاكل العلاقة وأحداث الحياة الهامة.
- العوامل المؤدية: عدم القدرة على طلب المساعدة الطبية، ومشاكل العلاقات المستمرة، وضعف الصحة الجسدية.

ضعف الانتصاب الكهفي:

يمكن أن يؤدي أيضاً تلف الغلالة البيضاء (قصة كسر القضيب) أو الأوعية الدموية المشوهة التي تسمح للدم الوريدي بالتسرب من الأجسام الجسدية

إلى الإصابة بضعف الانتصاب. يمكن أن يؤدي الإصلاح المبكر للغلالة البيضاء بعد الإصابة إلى استعادة وظيفة الانتصاب لدى المرضى المصابين. يمكن إجراء التصميم أو الربط الجراحي للوريد المشوه في حالات نادرة من التسرب الوريدي الحقيقي.

ضعف الانتصاب والعقم:

يمكن أن يؤدي الضعف الجنسي إلى العقم عندما تكون صلابة الانتصاب غير كافية للجماع.

وفقاً لدراسة كبيرة لمنظمة الصحة العالمية (n= 7،273)، فإن العجز الجنسي (بما في ذلك ضعف الانتصاب هو سبب نادر لعقم الذكور ويمثل 2.3٪ من فشل الأبوة. إن انتشار ضعف الانتصاب لدى الرجال الذين يخضعون لعلاج الخصوبة متغير، حيث تشير بعض الدراسات إلى انتشار منخفض يصل إلى 6.7٪ وأبلغ آخرون عن معدل مرتفع بلغ 61.6٪.

من المعروف أن العقم له عبء نفسي كبير على الأزواج. يُعتقد أن هذا العبء النفسي يلعب دورًا في معدلات العجز الجنسي. يعد ضعف الانتصاب أيضاً علامة معروفة للصحة العامة ويرتبط بأمراض الغدد الصماء والقلب والأوعية الدموية والأورام وأمراض الاستقلاب.

علاوة على ذلك، هناك العديد من خيارات العلاج، كما تمت مناقشته سابقاً (الجراحة والعلاج الإشعاعي والأدوية) يمكن أن يؤدي أيضاً إلى الضعف الجنسي العضوي. ومن المثير للاهتمام، أن العقم عند الذكور يرتبط أيضاً بزيادة انتشار كل من الأورام والأمراض الحميدة عند مقارنتها بالضوابط المتطابقة مع العمر. علاوة على ذلك، يبدو أن هناك زيادة في معدل الوفيات بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية لدى الرجال الذين ليس لديهم أطفال مقارنة بالرجال الذين لديهم أطفال. وهذا يشمل الرجال المصابين بالعقم والرجال الذين اختاروا عدم الإنجاب. هناك أيضًا أدلة تشير إلى أن الرجال الذين يعانون من فقد النطاف يعانون من ضعف في الصحة العامة وأعلى معدل للإصابة بضعف الانتصاب. علاوة على ذلك، ترتبط العديد من الأدوية بمعايير السائل المنوي الضعيفة وقد تسبب الضعف الجنسي (على سبيل المثال، مضادات الاكتئاب ومثبطات ريدوكتاز α5). يمكن استخدام هذه الأدوية لعلاج قصور الغدد التناسلية وقد تغير محور الوطاء - الغدة النخامية - التناسلية (HPG) وبالتالي تؤثر على إنتاج النطاف الناضجة. هناك أيضًا زيادة في حدوث الخلل الوظيفي الجنسي مع الأدوية النفسية، بما في ذلك مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان. غالبًا ما

تكون هذه التغييرات في معايير السائل المنوي لدى المرضى مؤقتة؛ ومع ذلك، في بعض الحالات (مثل استخدام العلاج الكيميائي)، يمكن أن تكون التغييرات في بنية الخصية والحيوانات المنوية دائمة. من الناحية المثالية، يتم تقديم حفظ السائل المنوي لهؤلاء المرضى قبل العلاجات السامة للغدد التناسلية.

من المهم إجراء فحص شامل للتاريخ والفحص والنظر في العوامل النفسية والتاريخ الطبي السابق وأي أدوية عند علاج الأزواج الذين يعانون من العقم والضعف الجنسي.

التشخيص:

القصة المرضية الجنسية:

الخطوة الأولى في تشخيص الحالة هي القصة المرضية المفصلة والسلوكيات الجنسية السابقة. هذه خطوة حاسمة في العمل الأساسي لتحديد أي عامل خطر محتمل قابل للتعديل لضعف الانتصاب. علاوة على ذلك، من المهم تسليط الضوء على أي مشاكل نفسية جنسية متعلقة بظهور ضعف الانتصاب. في هذا السياق، يوصى بإجراء تحليل نفسي من خلال إدارة استبيانات تم التحقق من صحتها لتقييم وجود ودرجة ضعف الانتصاب. الاستبيانات الأكثر استخداماً هي:

- الفهرس الدولي لوظيفة الانتصاب (IIEF)
- درجة صلابة الانتصاب (EHS)
- قائمة جرد الصحة الجنسية للرجال (SHIM)

الفحص البدني:

يوصى بإجراء فحص جسدي يهدف إلى الكشف عن أمراض الأعضاء التناسلية أو الأوعية الدموية أو الغدد الصماء أو الأعصاب. في بعض الحالات، كما هو الحال في مرض بيروني، يكون الفحص البدني وحده ضرورياً لتأكيد المسببات الأساسية لضعف الانتصاب.

الفحوصات المخبرية:

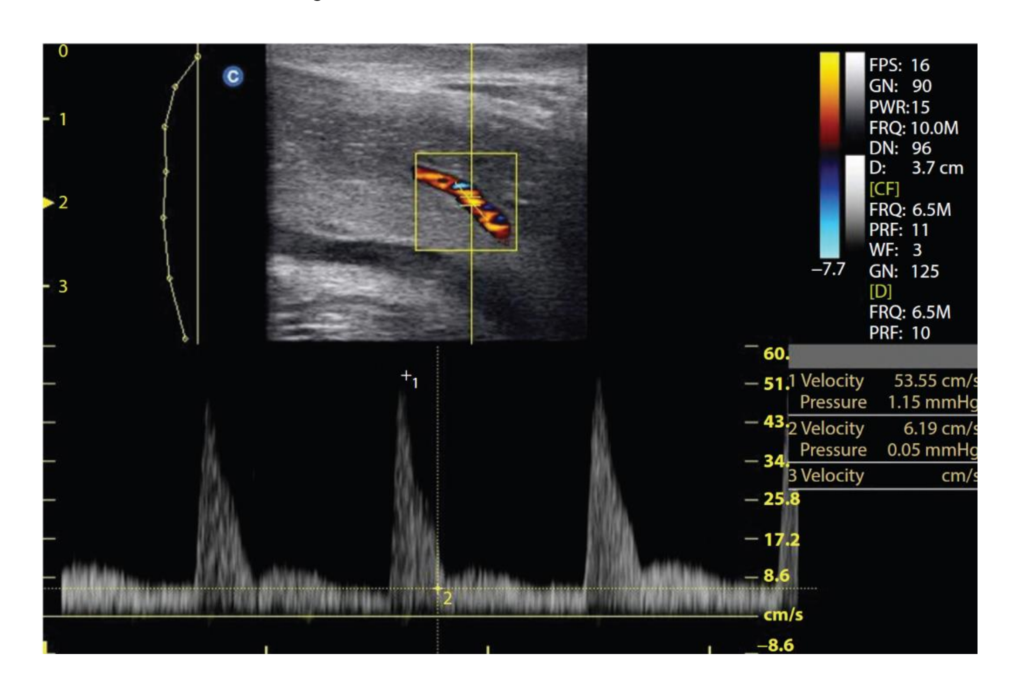
يجب أن يكون طلب إجراء أي تحاليل دم وفقاً للعلامات السريرية التي يقدمها المرضى. وفقاً لإرشادات الرابطة الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) حول إدارة ضعف الانتصاب، في التقييم التشخيصي القياسي، يوصى فقط بإجراء الفحوصات المخبرية التالية بشكل روتيني:

- سكر الدم الصيامي (أخيراً، Hb1Ac)

•مستوى الدهون

•التستوستيرون الكلي (في عينة الصباح الباكر)

قد تكون هناك حاجة لاختبارات إضافية في حالة الاشتباه في أمراض معينة على أنها مراضة مشتركة أو عامل مسبب للضعف الجنسي، مثل مرض البروستات (مستضد البروستات النوعي [PSA])، فرط برولاكتين الدم (البرولاكتين)، قصور الغدد التناسلية الثانوي (هرمون منشط للجريب [FSH]، LH)، وأمراض الغدة الدرقية (هرمون الغدة الدرقية [TSH]).



الشكل 12.2: قياس الجريان الدموي يظهر خلل الإغلاق الوريدي كما يتضح من ذروة السرعة الانقباضية الطبيعية مع ارتفاع السرعة الانبساطية.

الاختبارات التشخيصية التالية:

في معظم الحالات، يكون تشخيص ضعف الانتصاب سريريًا؛ ومع ذلك، قد يحتاج بعض المرضى إلى تقييم تشخيصي إضافي.

١. اختبار تورم القضيب الليلي والصلابة (NPT):

تقيّم (NPT) وجود أي انتفاخ في القضيب والانتصاب أثناء الليل. قد يسهل التفريق بين ضعف الانتصاب العضوي أو النفسي.

٢. قياس الجريان الدموي الحركي للقضيب (الشكل ١٢,٢):

يسمح هذا الاختبار (بعد الحقن داخل الكهف بجرعة كاملة من ألبروستاديل

بالتحقق من حالة الأوعية الدموية للقضيب. يساعد في تحديد ما إذا كان الضعف الجنسي ناتجاً عن الأوعية الدموية (الشرايين أو الأوردة بسبب تغيير آلية الانسداد الجسدي) أو لأسباب نفسية.

٣. تصوير الشرايين:

يوصى بإجراء تصوير الشرايين الفرجية الداخلية الانتقائية في المرضى الذين يعانون من تشخيص دي نوفو لضعف الانتصاب الشرياني بعد صدمة الحوض أو العجان;قد يحدد انسداد الشريان الفرجي الداخلي التالي للرض. في هذه الحالة، تتم الإشارة إلى إعادة توعي القضيب (المجازة الشريانية).

العلاج:

ضعف الانتصاب هو حالة شائعة مرتبطة بمجموعة متنوعة من عوامل الخطر. بالإضافة إلى تحسين جودة الانتصاب (علاج خاص بضعف الانتصاب)، من المهم أيضاً تدبير عوامل الخطورة كالتدخين والسمنة وفرط شحميات الدم؛ مقاومة الأنسولين ومرض السكري. وقصور الغدد التناسلية وضغط الدم غير المنضبط. وهذا سيؤدي إلى تحسين استجابة المرضى للعلاج الخاص بضعف الانتصاب وهي مهمة للصحة العامة ورفاهية هؤلاء المرضى.

على الرغم من أن معظم حالات الضعف الجنسي تعتبر وعائية، إلا أن هناك أشكالًا أخرى من ضعف الانتصاب. يجب أن يكون الطبيب على دراية باستراتيجيات العلاج المختلفة. إذا تم تشخيص ضعف الانتصاب الوعائي، يُقترح اتباع نهج علاجي تدريجي من ثلاثة أسطر.

خيارات العلاج:

معالجة عوامل الخطورة والأسباب:

أ. تعديل نمط الحياة: يجب أن يركز العمل التشخيصي الأساسي للمريض على تسليط الضوء على أي عوامل خطر يمكن عكسها. من الضروري تقديم المشورة للمريض بشأن نمط الحياة أو تعديل عامل الخطر، قبل أو ما يصاحب أي تدخل علاجي. يجب التركيز بشكل خاص على فقدان الوزن وتقديم المشورة بشأن الإقلاع عن التدخين. أكد العديد من الباحثين أنه يمكن تحقيق أفضل النتائج السريرية عند معالجة الأمراض القلبية الوعائية المصاحبة أو الاضطرابات الاستقلابية مثل السكري وارتفاع ضغط الدم.

ب. أسباب هرمونية: كما أشرنا سابقاً، قد يتم تضمين الاختبارات الهرمونية في العمل التشخيصي الأساسي وفقاً لأعراض المرضى أو عوامل الخطر. السبب الهرموني الأكثر شيوعًا لضعف الانتصاب هو قصور الغدد التناسلية الأولي. إذا تم تشخيص هذه الحالة، واستُبعدت الأسباب المحتملة الأخرى لفشل الخصية، يُشار إلى العلاج بمكملات التستوستيرون (TS). ومع ذلك، يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون TS من أجل الاستجابة السريرية: ارتفاع الهيماتوكريت وتطور اضطرابات الكبد أو البروستات. لا يزال علاج TS مثيراً للجدل لدى مرضى سرطان البروستات، ويُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من مرض قلبي غير مستقر وأولئك الذين يحاولون الحمل.

ج. الضعف الجنسي الشرياني الرضي: في المرضى الصغار الذين يعانون من ضعف الانتصاب الشرياني نتيجة لصدمة منطقة العجان أو الحوض، تبلغ نسبة نجاح إعادة توعية القضيب من 60٪ إلى 70٪. يجب تأكيد الآفة الشريانية عن طريق تصوير الشرايين الفرجي الانتقائي. يوصى بإجراء مفاغرة في الأوعية الدموية الطرفية الجانبية أو الطرفية النهائية بين الشريان الشرسوفي السفلي وشريان القضيب الظهري؛ هذه هي الحالة الوحيدة التي يوصى فيها بإعادة توعية القضيب.

د. ضعف الانتصاب النفسي: في حالات مختارة حيث تكون المشكلة النفسية هي العامل الأساسي لضعف الانتصاب، يوصى بالاستشارة النفسية الجنسية. قد يؤدي العلاج النفسي الجنسي وحده أو المرتبط بمثبطات PDE-5 إلى تحسين معدلات رضا المرضى والشركاء بشكل كبير.

علاج ضعف الانتصاب:

يعتمد العلاج المحدد لضعف الانتصاب على إدارة السلالم التي تبدأ بالعلاج الفموي (علاج الخط الأول) متبوعاً بالعلاج الموضعي (علاج الخط الثاني). يتم إدخال غرسات القضيب جراحيًا (علاج الخط الثالث) في الحالات التي تكون مقاومة للخطين الأولين من العلاج. ومع ذلك، من المهم أن تستشير المرضى بشكل كامل فيما يتعلق بخطوط العلاج الثلاثة وأن تأخذ في الاعتبار تفضيلات المريض. على سبيل المثال، قد يميل بعض المرضى إلى العلاج الموضعي على الرغم من أنه غازي، وأكثر موثوقية من العلاج عن طريق الفم، وقد يرغب المرضى الذين يفشلون في الاستجابة للعلاج الفموي في المضي قدماً في إدخال

الدعامة القضيبية لأنهم لا يحبون العلاج الموضعي.

الخط الأول للعلاج:

الأدوية الفموية:

مثبطات PDE-5 تمثل علامة فارقة في علاج ضعف الانتصاب. تعمل كمثبطات لـ PDE-5 في الجسم الكهفي، مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء في الجيب الوعائي وبالتالي زيادة تدفق الدم إلى القضيب. تم تطوير العديد من الأدوية على مر السنين (سيلدينافيل، وتادالافيل، وفاردينافيل، وأفانافيل). كل واحد منهم لديه خصائص حركية دوائية محددة تمكن من اتباع نهج علاج شخصي لكل مريض. حتى الآن، لا توجد بيانات موثوقة متاحة لمقارنة الفعالية والتحمل بين مثبطات PDE-5 الحالية. لذلك، يعتمد اختيار الدواء على عوامل مختلفة: تكرار الاتصال الجنسي، والتحمل، وتفضيل المرضى. ومع ذلك، يجب ملاحظة أن أفانافيل، نظرًا لتثبيط PDE-5 الانتقائي العالي، يبدو أنه يحتوي على أقل نسبة من الأحداث الضارة. (تم إثبات فعالية مثبطات PDE-5 في علاج ضعف الانتصاب على نطاق واسع في المحاضرات. ونتيجة لذلك، فإنها تمثل بلا شك خط العلاج الأول لعلاج ضعف الانتصاب.) تشمل الآثار الجانبية الشائعة لمثبطات PDE-5 الصداع، واحمرار الوجه، وألم عضلي. يعد الانتصاب من الآثار الجانبية النادرة والمهمة التي يجب استشارة المرضى بشأنها. قبل وصف مثبطات PDE-5، من الضروري التأكد من أن المريض لا يأخذ أي نترات، حيث يمكن زيادة تأثيرها الخافض لضغط الدم. من المهم أيضًا تقديم المشورة للمرضى حول أهمية تناول هذه الأقراص على معدة فارغة لتحقيق أفضل النتائج.

العلاج بالموجات الصدمية خارج الجسم منخفض الكثافة (Li-ESWT):

يمثل هذا العلاج حدوداً جديدة لعلاج ضعف الانتصاب. كان لتطبيقه تأثير واسع النطاق على مجتمع الذكورة في العقد الماضي. يعتمد هذا العلاج الفيزيائي على انتقال موجات الصدمة منخفضة الشدة إلى الجسم الكهفي مما يؤدي إلى تحفيز إعادة تكوين الأوعية الدموية على الأنسجة الكهفية. تتمثل المزايا الواضحة لهذا النهج في التحمل، وعدم وجود آثار جانبية مهمة، أو مضادات استطباب. ومع ذلك، على الرغم من الأدلة الحديثة التي تدعم فعاليتها في علاج ضعف الانتصاب، يبقى بروتوكول علاج محدد ومؤشر محدد على كمية الطاقة التي

سيتم تطبيقها على القضيب مشكلة مفتوحة. علاوة على ذلك، فإن إشارة Li-ESWT في فئة معينة من المرضى، خاصة بعد إصابة الضفيرة الحوضية علاجي المنشأ بعد استئصال البروستات الجذري، لا تزال غير واضحة. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن Li-ESWT غير معتمد حالياً من FDA ويعتبر استخدامه تجريبياً في الوقت الحالي.

الخط الثاني للعلاج:

الحقن داخل الكهف ICI (الشكل 12.3):

قد يكون المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج عن طريق الفم مرشحين للحصول على ICI من أجل العوامل الفعالة في الأوعية. بعد ال ICI، يتحقق الانتصاب بعد 15-20 دقيقة. يمثل ألبروستاديل داخل الكهف (Caverject ™)، حتى الآن، الدواء الوحيد المعتمد في العلاج بال ICI.

بدلاً من ذلك، يمكن النظر في العلاج المركب للعديد من العوامل (بابافيرين، فينتولامين، والببتيد المعوي الفعال في الأوعية) على أنه غير مصرح به off-label settings. في حين أن معدل الفعالية أكبر من 70٪، فإن القيود الرئيسية لـ ICI هي الآثار الجانبية الكبيرة، وبالتالي، فإن معدل الفشل، الذي تم الكشف عنه يصل إلى 68 ٪ في بعض السلاسل. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً، لما يصل إلى 50٪ من المرضى، هي ألم القضيب والانتصاب لفترات طويلة / التليف البدني الانتصابي. علاوة على ذلك، على الرغم من إنشاء أقلام خاصة تلقائية لتبسيط حقن الدواء، فإن الحقن الذاتية تظل قيداً رئيسياً على علاج ICI. في الواقع، مطلوب دائماً التدريب الكافي للسماح للمرضى بإدارة ICI والبراعة اليدوية الجيدة إلزامية.

ألبروستاديل داخل الإحليل أو موضعي:

نظراً لقيود الـ ICIs، فقد تم استكشاف طرق بديلة تهدف إلى نشر إشارة علاج ألبروستاديل لضعف الانتصاب ED. تم اقتراح طريقتين بديلتين للإعطاء داخل الإحليل في السنوات الأخيرة: الحبيبات الطبية (Muse ™) والكريم (Vitaros ™). على الرغم من أنه قد تم إثبات ميزة واضحة للحقن داخل الإحليل على الـ ICI، من حيث الحد من التدخل الجراحي وتقليل الآثار الجانبية، إلا أن فعالية الحقن داخل الإحليل تبدو غير قابلة للمقارنة مع تلك الخاصة بـICIs. لذلك، حتى الآن، الألبروستاديل داخل الإحليل بديلاً لـ ICI يقتصر على المرضى الذين يحتاجون إلى علاج أقل بضعاً، وإن كان أقل فعالية.

3. جهاز الشفط (الشكل 12.4): جهاز الشفط عبارة عن جهاز يسمح بإنشاء احتقان سلبي في الجسم الكهفي، والذي قد يمثل، إلى جانب وضع حلقة مرنة في قاعدة القضيب، حلاً لعلاج ضعف الانتصاب ED. ومع ذلك، فإن فعالية جهاز الشفط قابلة للجدل، حيث تتراوح معدلات رضا المرضى من 27٪ إلى 94٪، وفقاً للدراسات المختلفة. تتمثل أضعف نقطة في هذا العلاج في معدل الفشل الذي يمكن أن يصل إلى 64٪. تتمثل القيود الرئيسية في الآثار الجانبية (الألم والخدر والكدمات)، والتي يمكن أن تحدث فيما يصل إلى 30٪ من الحالات. حتى الآن، فإن المؤشر الأساسي لاستخدام جهاز الشفط هو للمرضى الأكبر سناً الذين من النادر يحتاجون الاتصال الجنسي المتكرر، يتطلب حلاً خالٍ من الأدوية لضعف الانتصاب بسبب الأمراض المصاحبة الرئيسية.

علاج الخط الثالث: زرع بدائل الجسم الكهفي

يعتبر زرع البدائل في الجسم الكهفي هو الحل النهائي لضعف الانتصاب المعند على العلاج أو للمرضى الراغبين في طلب حل نهائي لضعف الانتصاب ED. يمكن اعتبار فئتين مختلفتين من حشوة القضيب حالياً:

- شبه صلب، يتكون من أسطوانتين مرنتين، مزروعتين في الجسم الكهفي. يبدو القضيب بعد الزرع صلباً بشكل دائم ولكن يمكن وضعه يدوياً في حالة انتصاب أو رخو. تتمثل مزايا هذه الفئة من الغرسات في الاستخدام البسيط والموثوقية الميكانيكية طويلة المدى. (الشكل 12.5)

- قابل للنفخ، تتكون القطع القابلة للنفخ من قطعتين أو ثلاث قطع بواسطة نظام هيدروليكي (أسطوانة ومضخة وخزان) جميع المكونات مخفية بالكامل. تتمثل مزايا هذه الفئة من الغرسات في الأداء "الطبيعي الحكيم"، والقدرة على الانتقال من حالة الارتخاء التام إلى حالة الانتصاب، وإمكانية إخفاء الغرسة. من ناحية أخرى، فإنها تمثل خطرًا تراكميًا لمدة 5 سنوات بحدوث عطل ميكانيكي يبلغ حوالي 5٪. (الشكل 12.6)

من المضاعفات الرئيسية المعروفة فيما يتعلق بزراعة القضيب الاصطناعي هو العدوى

الحادة، والتي تتطلب عملية نزع الزرعة بشكل عاجل.

وتجدر الإشارة إلى أن التعديلات التقنية الحديثة، فيما يتعلق بالقضيب الاصطناعي المشبع بالمضادات الحيوية (AMS Inhibizone ™) أو القضيب الاصطناعي المغلف بالماء (Coloplast Titan ™)، قللت بشدة من خطر العدوى، والذي تم تقييمه حتى الآن بنسبة أقل من 1٪. بغض النظر عن الدلالة، فإن زراعة القضيب الاصطناعي تصل إلى أحد أعلى معدلات الرضا (تصل إلى 95٪) من بين العلاجات التي تم اكتشافها لعلاج ضعف الانتصاب. يمثل زرع البدائل القضيبية حلاً فعالاً لعلاج المرضى الذين لا يستجيبون للعلاجات الأقل بضعاً لضعف الانتصاب.

الخلاصة:

ضعف الانتصاب ED هو حالة شائعة يمكن أن تؤثر على الرجال من جميع الأعمار. كان معدل انتشار ضعف الانتصاب لدى الرجال الذين تقل أعمارهم عن 40 عاماً بين 1 ٪ و9 ٪. قد يكون ضعف الانتصاب مسؤولاً عن 2.3٪ من حالات العقم عند الذكور. عادة ما يكون ضعف الانتصاب مشكلة متعددة العوامل مع عوامل الخطر العضوية والنفسية. يمكن تدبير معظم حالات ضعف الانتصاب، ويعتمد اختيار العلاج على شدة المشكلة. يمكن إدارة الحالات الخفيفة من ضعف الانتصاب ED بشكل متحفظ باستخدام PDE-5s وLi-ESWT؛ تتطلب الحالات المتوسطة علاجاً موضعياً باستخدام أجهزة الحقن في الجسم الكهفي ICIs، حيث تكون أكثر فاعلية، بينما تتطلب الحالات الشديدة جراحة اصطناعية للقضيب.



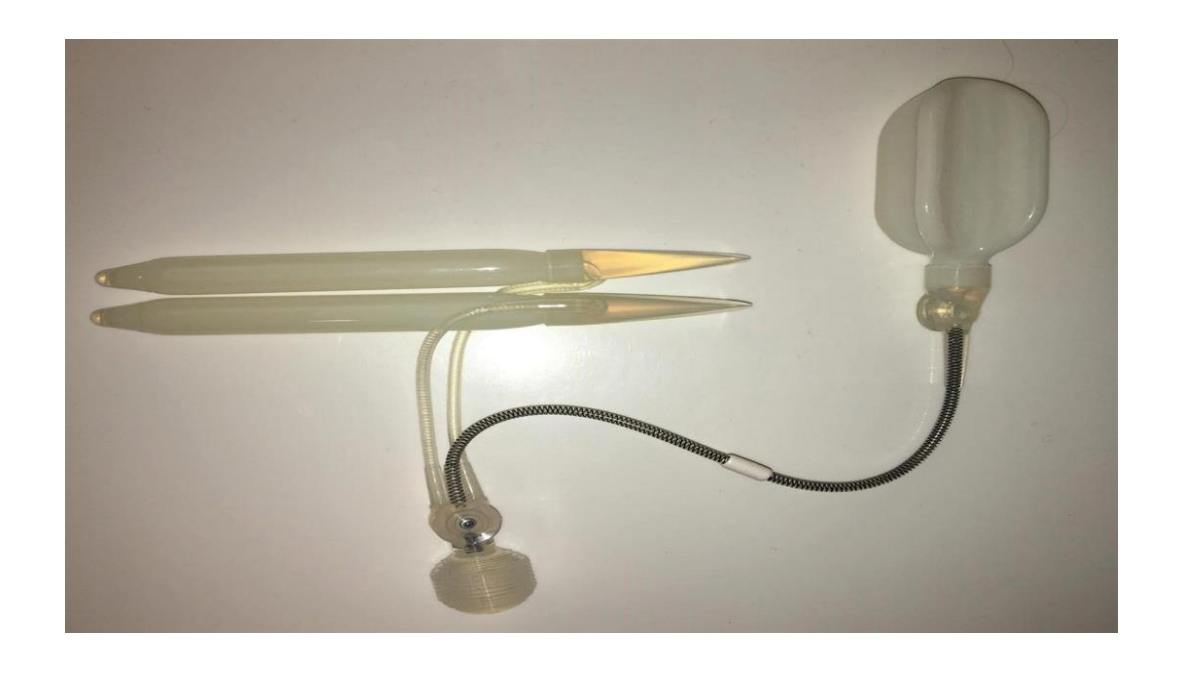
الشكل 12.3: الحقن داخل الكهف (ICI) للألبروستاديل (CaverjectTM).



الشكل 12.4: جهاز مضخة التفريغ



الشكل 12.5: حشوة القضيب المرنة



الشكل 12.6: حشوة القضيب المرنة

13

الإجهاد التأكسدي: الأهمية، التقييم، والتدبير

Kristian Leisegang and Ralf Henkel

مقدمة:

منذ الملاحظة الرائدة من قبل MacLeod بأن النطاف البشرية تنتج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، أظهرت الكثير من الأبحاث أن هذه المواد عالية التفاعل مع زمن تفاعل في مجال نانوي إلى ملي ثانية، ليست فقط محفزات أساسية للوظائف الفيزيولوجية الخلوية مثل القدرة التلقيحية، ولكن أيضًا كسبب من أسباب الإجهاد التأكسدي (OS). بالنظر إلى التركيب الخاص جداً لغشاء بلازما النطاف الذي يحتوي على كمية عالية جداً من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، فإن النطاف حساسة للغاية للإجهاد التأكسدي. وفي الوقت نفسه، تم التعرف على OS كمساهم رئيسي في العقم عند الذكور من خلال أفعاله التي تسبب أذية الخصية، دوالي الحبل المنوي، اختفاء الخصى، أو عدوى الجهاز التناسلي الذكري والالتهابات. ستؤدي هذه الأحداث المؤكسدة في النهاية إلى اختلال وظيفي في النطاف حيث التشكل الطبيعي للنطاف، حركيتها، سلامة الحمض النووي للنطاف تتأثر بشكل كبير. هذا الأخير، على الرغم من عدم قبوله عموماً كمعيار تشخيصي أوصت به لجنة الممارسة التابعة للجمعية الأمريكية للطب التناسلي [2008] لأن الأساليب الحالية لا تتنبأ بشكل موثوق بنتائج العلاج وعلاج أذية الحمض النووي للنطاف الضعيفة لن يكون له قيمة سريرية مثبتة. لذلك، يعد الفهم

الأفضل لأذية الحمض النووي المرتبط بالإجهاد التأكسدي، مسبباته، عواقبه، وتدبيره السريري أمراً ضرورياً.

بيولوجيا الأكسدة والاختزال، التنفس الهوائي، ووظيفة الميتوكوندريا:

تطورت الحياة في بيئة منخفضة الأكسجين حيث سيطر ثاني أكسيد الكربون والنيتروجين، مما أدى إلى ظروف اختزال معتدلة وفرت مصدر الطاقة للكائنات الحية أحادية الخلية الأولى. كان الأكسجين منتجاً ثانوياً ساماً لهذا التنفس الهوائي، مما أدى إلى أكسجة المحيط الحيوي. أدى ذلك إلى تحول في البيئة والتبديل إلى ظروف مؤكسدة أكثر، والتي يمكن القول أنّها استلزمت تطور التنفس الهوائي. سمح التطور اللاحق للميتوكوندريا بتطوير التنفس الهوائي من خلال الفسفرة التأكسدية، حيث يتم تحويل السكريات البسيطة والأحماض الدهنية طويلة السلسلة إلى أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP). ضمن هذا السياق، يتضمن التنفس الهوائي سلسلة من تفاعلات الأكسدة والاختزال والانتقال اللاحق للإلكترونات من خلال سلسلة من المجمعات البروتينية المعروفة باسم سلسلة نقل الإلكترون، مما يوفر زيادة كبيرة في توافر ATP، مما سمح بتطور الحياة متعددة الخلايا.

تطورت الميتوكوندريا كمنظِمات هامة في وظائف بيولوجية مختلفة، بما في ذلك التمايز الخلوي، النمو والإشارة، تصنيع الهرمونات الستيروئيدية، والموت الخلوي المبرمج. الأهم من ذلك، أن الميتوكوندريا لديها أيضاً الحمض النووي الخاص بها (mtDNA) المسؤول عن نسخ 13 بروتين هام في الفسفرة التأكسدية. كنتيجة متناقضة للتنفس الهوائي، تتسرب نسبة صغيرة من الإلكترونات من معقد البروتين الأول والثالث في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، مما ينتج عنه جزيء فوق الأكسيد شديد التفاعل (O_2^-). يتم استقلابه إلى بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وجذور الهيدروكسيل (OH^-)، والتي تصنف جميعها تحت مصطلح ROS. تم اكتشاف أنواع الأكسجين التفاعلية في الكيمياء منذ أكثر من 100 عام، وبعد ذلك وُجِد أنَّ جميع تفاعلات الأكسدة المتعلقة بالجزيئات العضوية يتواسطها أنواع الأكسجين التفاعلية المتنوعة. تم العثور على هذه الأنواع بعد ذلك لتعديل جميع النظم البيولوجية، فضلا عن الشيخوخة والأمراض المختلفة. تم تحديد أنواع الأكسجين التفاعلية في وقت لاحق للتوسط في العديد من الوظائف البيولوجية، لا سيما جزيئات الإشارة، التي تنظمها العديد من الهرمونات

والسيتوكينات. تستخدم أنواع الأكسجين التفاعلية كمفاتيح فسفرة / نزع الفسفرة (الأكسدة والاختزال) في العديد من الوظائف الخلوية الأساسية وذلك بتراكيز مناسبة. ومع ذلك، فإن أنواع الأكسجين التفاعلية شديدة التفاعل وتؤذي الدهون (خاصة الخلايا والأغشية الميتوكوندرية)، الأحماض الأمينية، عديد الببتيد والكربوهيدرات. ينتج عن الإفراط في إنتاج ROS في الإجهاد التأكسدي، أذية الهياكل الخلوية، خاصة الأحماض الدهنية غير المشبعة (على سبيل المثال، الأغشية الخلوية والميتوكوندرية) والبروتينات، بما في ذلك الحمض النووي، وموت الخلايا المبرمج الخلوي. يعتبر إنتاج ROS والإجهاد التأكسدي أيضاً المسبب الرئيسي للشيخوخة، بالإضافة إلى كونه وسيط مهم للعديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية، داء السكري، العديد من الأورام الخبيثة، هشاشة العظام، ومرض الزهايمر، من بين أمور أخرى. بسبب الإمكانات السامة لـ ROS، تطورت مضادات الأكسدة التي تزيل وتبطل مفعول تفاعل ROS. وتشمل مضادات الأكسدة الداخلية الرئيسية، مثل الكاتلاز، الجلوتاثيون بيروكسيديز، أعضاء عائلة ديسموتاز فائق الأكسيد (على سبيل المثال، SOD1، SOD2، SOD3)، البيروكسيريدوكسين، والجلوتاريدوكسين، والثيوردوكسين.

بالإضافة إلى ذلك، تشمل مضادات الأكسدة الخارجية ذات الأهمية الحيوية في علم الأحياء المغذيات الدقيقة مثل الفيتامينات A (وغيرها من البيتا كاروتينات)، C، وEg والجلوتامين، العديد من المغذيات النباتية (على سبيل المثال، البولي فينول)، وكذلك العوامل المساعدة الأساسية مثل الزنك والسيلينيوم (تشارك في الأداء الأنزيمي).

بيولوجيا الأكسدة والاختزال في التكاثر الذكوري:

ضمن التراكيز الفيزيولوجية المناسبة، تعد أنواع الأكسجين التفاعلية وسطاء مهمة في الوظيفة الإنجابية للذكور. وهذا يتضمن تكثيف الكروماتين في عملية تكوين النطاف، نضج البربخ، ظاهرة ما بعد القذف مثل فرط النشاط، القدرة التلقيحية، وتنشيط الجسيم الطرفي، وكذلك اندماج البويضة من خلال الارتباط بالنطاق النطفي. يتم توليد ROS منخفض المستوى في الغالب من النطاف نفسها، وخاصة H2O2، وكذلك الكريات البيض (في الغالب العدلات) داخل الجهاز التناسلي الذكري. بالإضافة إلى ذلك، تنشأ أنواع الأكسجين التفاعلية الخارجية (جنباً إلى جنب مع مضادات الأكسدة الخارجية) في

البلازما المنوية من إفرازات البروستات والحويصلان المنويان. وبالتالي، فإن البلازما المنوية تحمي وتغذي النطاف المقذوفة من خلال نشاط مضادات الأكسدة، والتي تشمل مضادات الأكسدة الداخلية والخارجية. ينتج عن OS اختلاطات عديدة، بما في ذلك التكوين الشاذ للنطاف، فوق أكسدة الدهون، تفتيت الحمض النووي، اختلال وظائف الميتوكوندريا عن طريق توليد H2O2 المفرط، مسخ الأنزيمات، وانخفاض قدرة مضادات الأكسدة.

العقم عند الذكور والإجهاد التأكسدي:

الوبائيات والعوامل المسببة:

تشمل الأسباب الشائعة لعقم الذكور دوالي الحبل المنوي (أحادية أو ثنائية الجانب)، عدوى الجهاز التناسلي، الالتهابات، وانسداد الأقنية. ومع ذلك، يمكن تصنيف نسبة كبيرة (40٪ - 90٪) على أنها مجهولة السبب، والتي تُعرِّف على أنها عدم قدرة الذكر على إخصاب شريكه رغم وجود سائل منوي روتيني طبيعي، وتحليل صقّاويّ، ووراثي طبيعي. بغض النظر عن السبب الكامن وراء ذلك، فإن وجود OS في السائل المنوي يحدث في 30٪ - 80٪ من الرجال المصابين بالعقم. تبين أيضاً أن الرجال الذين يعانون من العقم مجهول السبب لديهم OS مفرط في معظم الحالات. المصدران المهمان لـ ROS في السائل المنوي هما من النطاف نفسها (بما في ذلك النطاف والخلايا المنتشة) والكريات البيض (في الغالب العدلات). هذا واضح بشكل خاص في عينات السائل المنوي الطبيعية وكذلك مصدر لإنتاج ROS المفرط في الحالات المرضية. لذلك، فإن الأسباب البارزة ل OS في الجهاز التناسلي الذكري والسائل المقذوف تشمل الكريات البيض في النطاف، دوالي الحبل المنوي، زيادة عدد النطاف، والنطاف غير الناضجة. يمتد هذا ليشمل أمراض جهازية أوسع مرتبطة بالشيخوخة، البدانة، المتلازمة الاستقلابية، ومرض السكري. ترتبط أنواع الأكسجين التفاعلية الخارجية المرتبطة بالعقم عند الذكور بنمط الحياة غير الملائم والتعرضات البيئية الشائعة في البيئة الصناعية الحديثة ونمط الحياة الغربي. وهذا يشمل سوء التغذية مثل استهلاك الغذاء المفرط للطاقة وخيارات التغذية السيئة، نمط الحياة الكسول، زيادة الشحوم والاضطرابات الاستقلابية، التدخين، استهلاك الكحول، والتعرض للمبيدات، الإستروجين الخارجي وسمية المعادن الثقيلة، نقص التغذية، والتقدم في العمر.

تكوين النطاف:

يمكن اعتبار تكوين النطاف الوظيفة الأساسية للخصيتين والتي من خلالها توفر خلايا سيرتولي التغذية والدعم لتطور النطاف من الخلايا المنتشة. تعتبر بيولوجيا الأكسدة والاختزال المتوازنة أمراً بالغ الأهمية في التنظيم الفيزيولوجي وعملية تكوين النطاف. يرتبط OS بتوليد أمشاج غير طبيعية مع كروماتين معاد تشكيله بشكل سيء، مما ينتج عنه نطاف غير طبيعية مرتبطة بنسبة عالية مع تفتيت الحمض النووي. ترتبط هذه النطاف غير الطبيعية أيضاً بموت الخلايا المبرمج الذي ينتج عنه زيادة كبيرة في توليد H2O2. مع انخفاض القدرة على التوسط في إصلاح فواصل شرائط الحمض النووي التي تحدث بشكل طبيعي أثناء تكوين النطاف، تصبح هذه الخلايا في النهاية عرضة لموت الخلايا المبرمج المعتمد على ROS.

جودة السائل المنوي في القذف:

عادة ما يتم التأكيد على جودة السائل المنوي، كما حددتها منظمة الصحة العالمية، كعلامة لإمكانية الخصوبة لدى الذكور. يتضمن الإصدار الأخير المنشور في عام 2010 إرشادات حول تقنيات المختبر والتشخيص المناسبة جنباً إلى جنب مع المجالات المرجعية الطبيعية للتفسير السريري. يركز هذا على علامات تحليل السائل المنوي الأكثر تقليدية، بما في ذلك تركيز النطاف، معايير الحركية، الحيوية (حيوية النطاف)، وتركيز الكريات البيض. علاوة على ذلك، ترتبط جودة السائل المنوي المقذوف بمكونات البلازما المنوية، وخاصة مجموعة البروتينات والأحماض الأمينية المناسبة، بما في ذلك السيتوكينات المختلفة، وكذلك الدهون، الأيونات، والهرمونات. بالإضافة إلى ذلك، يشمل ذلك مضادات الأكسدة مثل SOD، الكاتالاز والغلوتاتيون بيروكسيداز، والمغذيات الدقيقة الخارجية، الفيتامينات A، C وEg، النحاس، الزنك، الإنزيم المساعد Q10 واليوبيكينول.

OS الناشئ في الجهاز التناسلي والبلازما المنوية بسبب عدم التطابق بين ROS والقدرة الكاملة لمضادات الأكسدة (TAC) يصبح ضاراً للغاية ببنية النطاف، وظيفتها، وقدرتها على الإخصاب. وهذا يشمل الارتباط بانخفاض تركيز النطاف، الحركية، الحيوية والأشكال المورفولوجية الطبيعية، فضلاً عن النتائج السلبية على المعايير الوظيفية بما في ذلك تكثيف الكروماتين (أثناء تكوين النطاف) وسلامة الحمض النووي، الجهد

الغشائي المتقدري (MMP) الذي يعكس خللاً في وظيفة الميتوكوندريا، فرط النشاط، تنشيط قنوات الكالسيوم، التكثيف، تفاعل الجسيم الطرفي، وربط البويضات.

الآليات والواسمات الجزيئية للأذية التأكسدية:

فوق أكسدة الدهون:

الغشاء البلازمي للنطاف غني بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA)، وخاصة أوميغا 3 PUFA حمض الدوكوساهيكسانويك (DHA)، عند مقارنته بمعظم الخلايا الجسدية. هذه الروابط المزدوجة بين ذرات الكربون أكثر عرضة بشكل خاص للإجهاد التأكسدي من خلال فوق أكسدة الدهون. علاوة على ذلك، هناك مساحة كبيرة نسبياً حول رأس وذيل هذه الخلايا الممدودة. بالإضافة إلى ذلك، تحتوي النطاف على القليل من السيتوبلازما مقارنة بمعظم الخلايا الجسدية، مما يقلل من تراكيز الدفاعات المضادة للأكسدة داخلية المنشأ.

على الرغم من أن أكسدة الأوكسي ستيرول مرتبطة بالسعة الفيزيولوجية عن طريق إزالة الكوليسترول من غشاء النطاف، فإن أكسدة PUFAs داخل مساحة السطح الكبيرة نسبياً تجعل النطاف معرضة بشكل خاص لفوق أكسدة الدهون الضار بتأثير OS. على الرغم من أن النطاف تزيل بشكل فعال البيروكسيدات المفرطة من غشاء الخلية، عندما تغمر هذه العمليات، فإن فوق أكسدة الدهون تؤدي بسرعة إلى أذية غشاء الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى فقدان إنتاج ATP داخل الخلايا ويؤدي إلى مزيد من الانخفاض في حركية النطاف.

تؤدي عملية فوق أكسدة الدهون (LPO) إلى بدء تفاعل متسلسل جذري داخل PUFA، وينتج عن ذلك الجذور الدهنية شديدة التفاعل التي تكون سامة وحتى مطفِّرة، والتي تتضمن جزيئات مختلفة مثل الألدهيدات. تشتمل النواتج النهائية لـ LPO على العديد من الواسمات الجزيئية السامة للجينات والمطفِّرة لـ OS مثل مالونديالدهيد (MDA)، 4-هيدروكسيي-2-الكينالس، و2-الكينالس، والتي تسبب الطفرات والسموم الجينية. نظراً لأن PUFA يوفر مزيداً من السيولة للغشاء هذا الأمر هام لإعادة التشكيل، القدرة التلقيحية، وتفاعل الجسيم الطرفي، فإن الضرر الذي يلحق بهذه الروابط المزدوجة يؤدي إلى تقليل سيولة غشاء النطاف. لذلك، يساهم هذا بشكل كبير في عدم القدرة على اندماج البويضات والنطاف بالإضافة إلى أذية قنوات تنظيم الكالسيوم الضرورية للحركية.

أذية الكروماتين وتجزئة الحمض النووي:

بالإضافة إلى LPO، فإن سلامة الحمض النووي للنطاف معرضة بشكل خاص للإجهاد التأكسدي OS. تعد أذية الحمض النووي سمة رئيسية للعيوب التي تسببها أنواع الأكسجين التفاعلية في النطاف. يمكن أن تكون هذه الأضرار إما بسبب الأكسدة المباشرة للحمض النووي التي تسبب تجزئة الحمض النووي أو بسبب العمل غير المباشر للنواتج النهائية من LPO مثل مالونديالدهيد (MDA)، و4-هيدروكسيي-2-الكينالس، و2-الكينالس، والتي تسبب الطفرات وتسمم الجينات. تتضمن آلية أذية الحمض النووي الناتجة عن الإجهاد التأكسدي نضوج النطاف الشاذة، تجزئة الحمض النووي، والموت الخلوي المبرمج. عواقب زيادة تجزئة الحمض النووي مهمة للغاية. وتشمل عدم القدرة على الاندماج الجيني بعد اختراق البويضات (مما يسبب العقم)، والذي يرتبط بالإجهاض العفوي في حالة حدوث الإخصاب وأيضاً مع العديد من الاضطرابات في النسل لأن هذا الضرر يمكن أن ينتقل إلى الأنجال. تشمل الواسمات الجزيئية لزيادة أذية الحمض النووي والتجزئة المعقد الإضافي القاعدي التي تتضح من زيادة 8-هيدروكسي- 2'-ديوكسي غوانوزين (OHdG8)، وهي واسمة معروفة لأذية الحمض النووي المؤكسد.

الخلل الوظيفي للميتوكوندريا:

بالإضافة إلى كونها مصدراً بارزاً لأنواع الأكسجين التفاعلية داخلية المنشأ، فهي مهمة للوظيفة الفيزيولوجية في ظل تنظيم الأكسدة والاختزال الثابت، حيث أنَّ الميتوكوندريا حساسة بشكل خاص للضرر الناجم عن أنواع الأكسجين التفاعلية. علاوة على ذلك، عند الخضوع للإجهاد التأكسدي، تصبح الميتوكوندريا مصدراً مهماً لتوليد ROS المفرط، مما يزيد من سوء الإجهاد التأكسدي. وبالتالي، فإن الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا هو نتيجة وسبب للإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى حدوث خلل خلوي. نتيجة لبنيتها الدائرية والحماية الأقل مقارنة بالحمض النووي الجيني، فإن الحمض النووي للميتوكوندريا (mtDNA) أكثر حساسية بنسبة 100 مرة للضرر الناجم عن ROS.

التحديد السريري للإجهاد التأكسدي في خصوبة الذكور:

خلال العقود الماضية، تم تطوير العديد من التقنيات لتحديد ROS وOSg. تستند هذه التقنيات على مبادئ مختلفة. لسوء الحظ، تمت محاولة التحقق من صحة التقنيات التي تم تطويرها في السنوات الأخيرة فقط. لذلك، لا توجد حتى الآن قيم نهائية مقبولة عالمياً.

اللمعان الكيميائي:

من بين الأنواع المختلفة من اللمعان، يصف اللمعان الكيميائي انبعاث الضوء بعد تفاعل كيميائي. ربما تكون التقنيات التي تعتمد على استخدام اللمعان الكيميائي هي أقدم التقنيات المستخدمة في طب الذكورة لتحديد كمية ROS المتوفرة في السائل المنوي أو معلق النطاف. تعتمد هذه التقنيات على انبعاث الضوء نتيجة للتفاعل الكيميائي لـ ROS مع مسبار كيميائي يؤدي إلى حالة الإثارة الإلكترونية. عندئذٍ يكون انبعاث الفوتونات (الضوء) نتيجة لانتقال الإلكترون من الحالة المثارة الإلكترونية في حالة أقل نشاطاً.

يمكن الكشف عن الضوء وتحديد كميته بحساسية شديدة باستخدام أجهزة الكشف الضوئية ذات الصلة. على الرغم من وجود العديد من المركبات المضيئة، فإن أكثر مَسابِر الإشعاع الكيميائي شيوعاً المستخدمة في طب الذكورة هي luminol lucigening (الشكل 13.1)، حيث تبلغ الكفاءة الكمية لهذين المركبين 0.01 mol / Einstein) ΦCL) و0.02 ΦCL، على التوالي. ومع ذلك، بالمقارنة مع التلألؤ البيولوجي، وهو شكل من أشكال اللمعان الكيميائي حيث ينبعث الضوء من كائن حي وبكفاءة تصل إلى حوالي 90٪، فإن اللمعان الكيميائي باستخدام اللومينول أو لوسيجينين له كفاءة كمية تبلغ حوالي 1٪ -2٪ فقط. ومع ذلك، فإن حدود الكشف عن اللمعان الكيميائي المباشر مثل هذه هي حوالي 10-18 مول. بينما يتفاعل luminol مع العديد من أنواع ROS المنتجة داخل وخارج الخلية بما في ذلك H2O2 و -O2 وOHg، فإنَّ lucigeninأكثر تحديداً للأكسيد الفائق خارج الخلية. ومع ذلك، فضّل الباحثون على نطاق واسع استخدام اللومينول بسبب حساسيته، والتي يمكن تعزيزها باستخدام فجل الخيل بيروكسيداز كمحفز. من ناحية أخرى، يبدو أن اللمعان الكيميائي للومينول يتم إنشاؤه في ظل ظروف كيميائية مختلفة، وبالتالي، فإن هذا النظام

عرضة للعديد من التدخلات. ومن ثم، يبحث العلماء عن أنظمة اختبار بديلة لقياس أنواع الأكسجين التفاعلية في السائل المنوي وإنتاجها بواسطة النطاف وخلايا الدم البيضاء المنوية.

أشارت العديد من التقارير إلى فائدة الكشف عن اللمعان الكيميائي لـ ROS وبالتالي تعرض خلايا النطاف للإجهاد التأكسدي OS. تشير هذه التقارير أيضاً إلى أن مرضى قلة النطاف (Oligozoospermia) لديهم مستويات ROS المنوية أعلى بشكل عام من الأشخاص الذين يكون عندهم النطاف طبيعي. دراسة شملت 258 رجلاً مصابًا بالعقم و92 شاهداً .Argawal et al حاول التحقق من صحة اختبار الإضاءة باستخدام luminol كمسبار مضيء وقيمة القطع المحسوبة البالغة 102.2 RLU / s / 106 نطفة للتمييز بين المرضى والمتبرعين الذين تكون خصوبتهم طبيعية. الاختبار له حساسية 76.4٪ ونوعية 53.3٪ مع قيم تنبؤية موجبة وسالبة 82.1٪ و44.5٪ على التوالي. نظراً للمشكلات المذكورة في نظام الاختبار والتنوع الكبير للقيم التي تم الحصول عليها، فإن الهدف هو تطوير أنظمة اختبار أكثر قوة لتحديد ROS وOS، ولكن في نفس الوقت يجب أن يكون المسبار شديد التفاعل ومحدداً، وإلا يمكن أن نحصل على استنتاجات خاطئة. بالإضافة إلى ذلك، من أجل مصلحة المرضى، يجب أن تكون هذه الاختبارات أيضاً متاحة وسريعة.

الشكل 13.1: الصيغ الهيكلية للومينول (a) ولوسيجينين (b)

الفلورة:

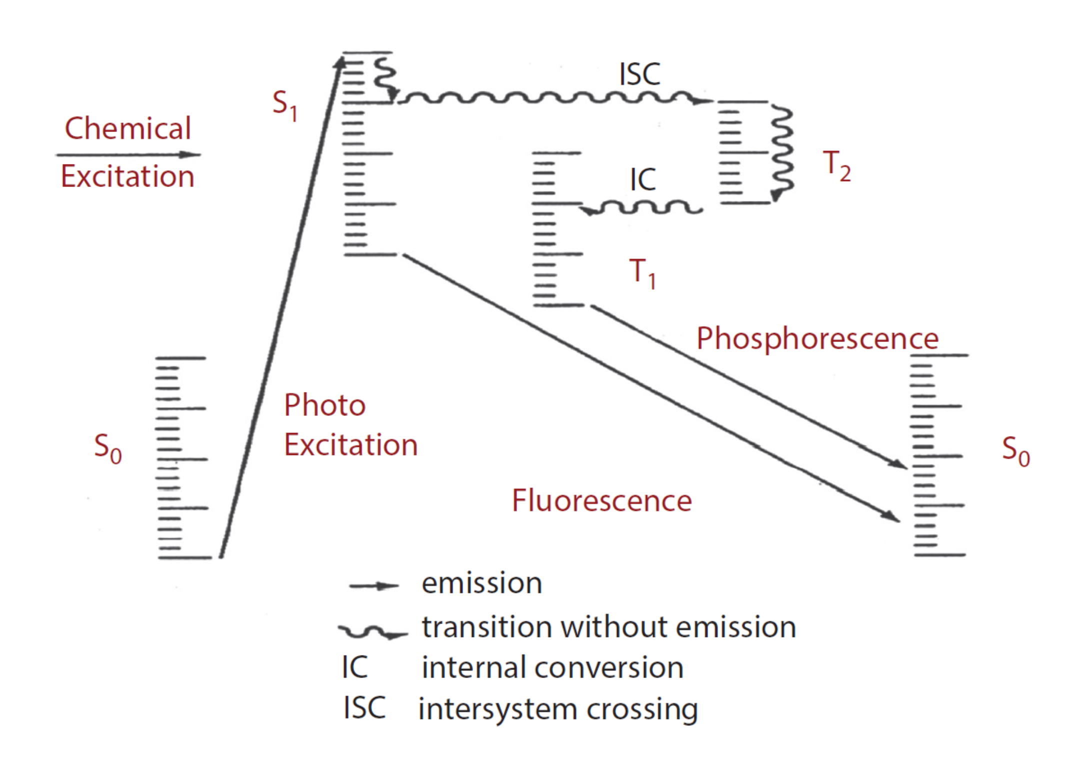
على النقيض من اللمعان الكيميائي، حيث ينتج انبعاث الضوء من تفاعل كيميائي، فإن الفلورة هي انبعاث الضوء بواسطة مادة أثارها الضوء (أو الموجات الكهرومغناطيسية) وتُصدر فوتونات عادة بطول موجي أطول، وبالتالي أقل نشاطاً من الذي تم امتصاصه. يوضح الشكل 13.2 الحالات الإلكترونية للجزيء الذي تثيره الفوتونات وتحولات الإلكترون التي تؤدي إلى الفلورة أو التفسفُر.

عادة، يتم استخدام تقنيات الفلورة، على سبيل المثال، لاكتشاف وتحديد مواقع بروتينات معينة (التألق المناعي) أو الكروموسومات أو أهداف الحمض النووي الريبي RNA (التهجين الموضعي المتألق [FISH]). لتحديد أنواع الأكسجين التفاعلية في تشخيص أمراض الذكورة، يعتبر ثنائي هيدرو إيثيديوم (DHE) أو هيكسيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم (MitoSOX Red) أكثر المسابر شيوعاً، وكلاهما خاص بالأكسيد الفائق. في حين أن DHE عبارة عن مسبار غشائي دائم غير مشحون يكتشف الإنتاج الكلي للأكسيد الفائق، فإن MitoSOX Red هو مشتق من DHE كاتيوني قابل للذوبان في الدهون يستهدف على وجه التحديد إنتاج الأكسيد الفائق في الميتوكوندريا.

في 63 مريضاً مصاباً بالعقم تم اختيارهم عشوائياً لا يحوي نطافهم على كريات بيض، كان اللمعان الكيميائي المعتمد على اللومينول مرتبطاً بشكل كبير (r = 0.576) مع عدد الكريات البيض في السائل المنوي، ولكن أقل من ذلك بكثير (r = 0.296) تم تحديد إنتاج ROS داخل خلايا النطاف عن طريق اختبار DHE. من ناحية أخرى، كانت تجزئة الحمض النووي للنطاف مرتبطةً ارتباطاً إيجابياً قوياً بإنتاج ROS داخل الخلايا، بينما كان الارتباط مع إنتاج ROS المنوي أضعف بكثير. يشير هذا إلى أن الإجهاد التأكسدي المنوي له تأثير أقل على تجزئة الحمض النووي للنطاف من إنتاج ROS داخل الخلايا بواسطة الخلايا المنتشة الذكرية نفسها مما يجعل إنتاج ROS داخل الخلية مُحتمل أن يكون معياراً أكثر أهمية لتشخيص العقم عند الذكور من ROS خارج الخلية في السائل المنوي. من حيث المبدأ، تم تأكيد هذه النتيجة من قبل Zandieh et al. الذي خلصَ إلى أن ROS داخل الخلايا وأذية الحمض النووي للنطاف كانت أعلى في مرضى العقم مقارنة مع الشاهد.

بينما Henkel et al. استخدم الفحص المجهري الفلوري لتحديد النطاف الإيجابية لـ ROS، Mahfouz et al.

استخدم قياس التدفق الخلوي للكشف عن خلايا النطاف إيجابية ROS وأوصى بتحديد إنتاج ROS داخل الخلايا عن طريق قياس التدفق الخلوي. إلى جانب المزايا العامة لهذه المنهجية، فإن هذا الإجراء ليس فقط أكثر تحديداً لإنتاج ROS الدخلي في النطاف الحية ولكنه يتطلب أيضاً عدداً أقل من النطاف من أنواع الأكسجين التفاعلية الموجودة في البلازما المنوية. على الرغم من حقيقة أن قياس التدفق الخلوي هو منهجية قوية ويستخدم بشكل روتيني للتشخيص السريري، وقد اقترح أن إنتاج ROS داخل خلايا النطاف هو المصدر الرئيسي لـ ROS وفي حالات دوالي الحبل المنوي، لم يتم تقييم ROS المحددة داخل الخلايا سريرياً بعد. قد يكون السبب المحتمل لهذا هو أن المسبار يبدو أنه يحفز التطافُر Mahfouz et al، وبالتالي توفير معلومات نوعية عن إنتاج الأكسيد الفائق وليس البيانات الكمية. لذلك، لم يتم اقتراح قيم حدية لتحديد المرضى الذين يعانون من ارتفاع إنتاج ROS داخل الخلايا.



الشكل 13.2: مخطط جابلونسكي يوضح الإثارة الضوئية لجزيء ينتج عنه فلورة أو تفسفُر. بالنسبة للفلورة، ينبعث الضوء فوراً بعد الإثارة، وفي حالة التفسفُر، يكون إعادة الانبعاث البطيء للضوء ناتجاً عن إلكترونات مثارة محتجزة فيما يسمى "الحالة الثلاثية" مع توفر انتقالات "ممنوعة" فقط. ومن ثم، فإن إطلاق الطاقة بواسطة الإلكترونات العائدة إلى الحالة المفردة منخفضة الطاقة في شكل انبعاث ضوئي يستغرق وقتاً أطول.

المواد التفاعلية لحمض الثيوباربيتوريك (TBARS):

لأن OS هو نتيجة عدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة لصالح المؤكسدات، والتي تتفاعل مع دهون غشاء البلازما وتنتج malondialdehyde (MDA)) كمنتج نهائي مستقر، مطفِّر في عملية فوق أكسدة الدهون. يمكن اكتشاف MDA وتحديد كميته باستخدام اختبار المواد التفاعلية لحمض الثيوباربيتوريك (TBARS). تم استخدام هذا الاختبار بشكل متكرر للتحقق من مستويات الإجهاد التأكسدي عن طريق تراكيز MDA في مختلف مجالات الطب، بما في ذلك طب الذكورة، وقد تم العثور على مستويات أعلى بكثير من MDA في مرضى العقم. بالإضافة إلى ذلك، من الواضح وجود علاقة إيجابية قوية بين مستويات MDA المنوي وتجزئة الحمض النووي للنطاف، وهي معيار من الواضح أنها تنبِئ بالإخصاب في الجسم الحي وفي المختبر.

اختبار زرقة النتروتترازوليوم (NBT):

يعرف اختبار (NBT) بأنه يكشف الكريات البيض متعددة الأشكال في المرضى الذين يعانون من مرض الورم الحبيبي المزمن لأكثر من خمسة عقود. يتفاعل ملح تترازوليوم المصفر، القابل للذوبان في الماء، والقابل للنفاذ في الغشاء مع الأكسيد الفائق الخلوي لتكوين فورمازان أزرق داكن إلى أرجواني، والذي يمكن قياسه بالطيف الضوئي أو ملاحظته مجهريا. يمكن إجراء هذا الكشف أيضا في النطاف. (Esfandiari) وآخرون كانوا أول من حقق في هذا الاختبار لتحليل عينات السائل المنوي ووجدوا ارتباطات إيجابية قوية لكريات الدم البيضاء إيجابية NBT مع مستويات ROS المنوية التي يتم تحديدها عن طريق اللمعان الكيميائي.

في عام 2010 طور (Tunc) وآخرون نظام اختبار قائم على القياس الطيفي في دراسة صغيرة شملت 21 رجلا يتمتعون بالخصوبة و36 رجلا يعانون من العقم وحسبت قيمة حدية قدرها 24 ميكروغرام فورمازان/107 نطفة للتعرف على المرضى الذين يعانون من العقم. نظرا لبساطته وتكلفته المنخفضة، اقترح (Amarasekara) وآخرون هذا الاختبار كأداة تشخيص فعالة من حيث التكلفة، لاسيما في البلدان النامية.

ومع ذلك، اختلفت القيمة الفاصلة المحسوبة البالغة 42.02ميكروغرام فورمازان/107 نطفة اخلافا كبيرا عن

الحد الأقصى الذي أبلغ عنه (Tunc) وآخرون.

في الآونة الأخيرة قام (Gosalvez) وآخرون بتقييم مجموعة الألوان المتاحة تجاريا للاختبار، Oxisperm® kit ((Halotech® DNA, Madrid, Spain في أكثر من 700 مريض من سبعة مراكز لأمراض الذكورة. يشير هؤلاء المؤلفون إلى أن البلازما المنوية هي أهم جزء في إنتاج الأكسدة الفائقة، بالأحرى النطاف، لأنه لا يمكن اكتشاف الأكسيد الفائق إلا في النطاف في 32% من عينات السائل المنوي. اقترح المؤلفون أيضا هذا الاختبار كاختبار مباشر لتحديد OS المنوي وتأثير العلاج المضاد للأكسدة. من ناحية أخرى، انتقد Aitken هذا الاختبار لأن NADH/NADPH، أو أي أنزيم قادر على تقليل الصبغة لهذه المسألة، يمكن أن يشير ROS إلى خطأ إيجابي. ومن ثم فإن اختبار NBT لن يقيس OS.

علاوة على ذلك، فيما يتعلق بافتراض أن NBT سيكون قادرا على اكتشاف إنتاج ROS داخل الهيولى في النطاف، فإن الخلايا التي تحتوي على كمية محدودة للغاية من السيتوبلازما تبدو موضع تساؤل. على العكس من ذلك، ناقش (Gosalvez) وآخرون بأن الاختبار يستخدم على نطاق واسع على مدى عقود وما إذا كانت أنشطة اختزال P450 وb5 ستكون موجودة في البلازما المنوية. على الرغم أنه لا يزال يتعين الإجابة على عدد من الأسئلة حول صلاحية هذا الاختبار البسيط، إلا أن De Jonge)) يتكلم عن النقطة التي يجب فيها إزالة النطاف من البلازما المنوية بأسرع ما يمكن حتى تكون الخلايا الجنسية الذكرية قادرة على تلقيح البويضات بنجاح. يجب أن يكون أي اختبار قادرا على تحديد المرضى الذين لديهم OS بسرعة، موثوقية، ومن حيث فعالية التكلفة والذين يمكن معالجتهم بعد ذلك بشكل فعال، إما بتقنيات الإنجاب المساعدة (ARTs) أو، على نحو مفضل، إذا كان من الممكن استخدام علاج مضاد للأكسدة مناسب للزوجين في الجسم الحي.

إمكانية تقليل الأكسدة (MiOXSYS):

في الآونة الأخيرة، قدم (Agarwal) وآخرون طريقة جديدة لتحديد OS باستخدام نظام (MiOXSYS). تختلف هذه الطريقة عن الطرق الموصوفة مسبقا لأنها تقيس OS مباشرة كاحتمالية تقليل الأكسدة الكهروكيميائية (ORP). هذه الطريقة هي تقنية تعتمد على الجلفانوستات، حيث يقيس نظام (MiOXSYS) انتقال الإلكترونات من المواد المختزلة

(مانعات الإلكترون؛ مضادات الأكسدة) إلى المؤكسدات (متقبلات الإلكترون). يسمى الاختلاف الكهروكيميائي بين المواد المختزلة والمؤكسدات ROS بإمكانية الأكسدة والاختزال أو (ORP)، ويتم قياسه بالميلي فولت(mV) وفقا لمعادلة (Nerns):

$$E(ORP) = \frac{E - RT}{nF \ln([Red/Ox])}$$

حيث:

إمكانية التخفيض القياسية: E

ثابت الغاز العالمي: R

درجة الحرارة المطلقة: T

عدد مولات الإلكترونات المتبادلة: n

ثابت فارادا‌ي: F

تركيز الأنواع المختزلة: Red

تركيز الأنواع المختزلة: Ox

عند قيمة حدية تبلغ 1.36 ميلي فولت/106 نطفة/مل، يمكن أن يحدد ORP بشكل كبير السائل المنوي وعينات السائل المنوي غير الطبيعية بحساسية 69.6%، ونوعية 83.1%، وقيمة تنبؤية إيجابية 85.3%، وقيمة تنبؤية سلبية 65.9%. يظهر الاختبار موثوقية بين المراقبين تزيد عن 0.97. بالإضافة إلى ذلك، تلبي التقنية متطلبات الفحص السريري لأنها سريعة، موثوقة، وفعالة من حيث التكلفة. يستغرق قياس ORP في 30 ميكرولتر فقط من السائل المنوي حوالي 3-5 دقائق، مما يسمح بتحليل OS بينما لا يزال المريض يتحدث مع الطبيب. يمكن أن يميز ORP بشكل كبير بين المرضى الذين يعانون من أي تشوهين (قلة النطاف، نقص حركة النطاف، وتشوه النطاف) والرجال الطبيعيين.

تدبير الإجهاد التأكسدي:

تتوسط العديد من الأمراض المحددة جيدا الخلل الإنجابي من خلال OS. لذلك، فإن التقييم التشخيصي المناسب مطلوب في جميع الذكور المصابين بالعقم لتحديد أي تشخيص ذي صلة.

يمكن تصحيح العديد من هذه الخيارات باستخدام الخيارات العلاجية أو الجراحية الحالية القائمة على الأدلة والتي تعمل على تحسين الخصوبة لدى هؤلاء الذكور وتقليل أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) ذات الصلة. الأهم من ذلك، المعالجة بمضادات الأكسدة في هذه الأمراض بشكل عام تزيد من قاعدة الأدلة، على الرغم من ذلك، لم يتم بعد تقييم الجرعات والمدة الواضحة. هذا يشمل دوالي الخصية، التهابات الجهاز التناسلي، وزيادة عدد الكريات البيضاء.

تشير الدلائل إلى أن فقدان الوزن واعتماد نمط الحياة المناسبة يحسن

السمنة والمتلازمة الاستقلابية المرتبطة بالعقم والتي يتوسطها جزئيا OS، بالإضافة إلى احتمالية الحد من تأثير الشيخوخة على الجهاز التناسلي الذكري. ومع ذلك، فإن دور العلاج بمضادات الأكسدة كعامل مساعد في الأمراض المحددة جيداً يتطلب مزيداً من الأبحاث.

نمط الحياة والتغذية:

تعمل العديد من عوامل نمط الحياة على زيادة إنتاج الأوكسجين التفاعلية (ROS) الداخلية والخارجية، مما يؤثر سلباً على الأنظمة التناسلية للذكور والصحة العامة والرفاهية. التغذية هي مجال دراسة معقد والذي يتطلب فهما كبيرا لتنظيم الطاقة، الفيزيولوجيا المرضية لمسارات الإجهاد الخلوي، تأثير الكائنات الحية الدقيقة، تعدد الأشكال الوراثي، التعبيرات اللاجينية، ودور البولي فينولات المشتقة من النبات. لا تكفي الدفاعات المضادة للأكسدة الذاتية للتخلص تماما من جميع أنواع الأوكسجين التفاعلية، كما أن مضادات الأكسدة الخارجية من خلال المصادر الغذائية مهمة. بالإضافة لذلك، يمكن لبعض مضادات الأكسدة، في ظل تفاعلات أيونية معدنية معينة، أن تسبب إجهاد تأكسدي.

دور المغذيات والمكملات المختلفة غير واضح حاليا ويتطلب تحقيقا كبيرا. لم يتم تحديد بعد المدخول الأمثل للتغذية المناسبة ومكملات مضادات الأكسدة أو العلاج.

يتم نشوء الإجهاد التأكسدي الناجم عن التغذية عن طريق زيادة حمل الأكسدة وانخفاض إمدادات مضادات الأكسدة وتوليدها. يمكن أن يحدث هذا في الفيزيولوجيا الطبيعية أو من خلال الالتهابات وعوامل الأكسدة. وهذا يشمل التعديلات اللاجينية من خلال الإجهاد التأكسدي. الأهم من ذلك، أن الإجهاد التأكسدي يحدث بعد الأكل، وخاصة من خلال ارتفاع السكر في الدم الحاد أو فرط الشحوم في الدم، ويتأثر بشكل أكبر من خلال طرق الطهي عالية الحرارة، مما يؤدي إلى حدوث الالتهاب والإجهاد التأكسدي. عندما يكون مستمراً بشدة، يمكن ان يحدث هذا الإجهاد الخلوي المزمن، ويعزز الأمراض المزمنة المتعددة.

ولذلك، فإن المدخول الغذائي من المغذيات الدقيقة والكلي وطرق التحضير تتطلب النظر في التدبير.

الكربوهيدرات، وخاصة السكريات مثل الغلوكوز، الفركتوز، والسكروز، ترتبط ارتباطا وثيقا بالإجهاد التأكسدي وتصلب الشرايين المصاحب. الوجبات التي تحتوي على الكربوهيدرات الزائدة تثير الإجهاد التأكسدي بعد

الأكل بشكل أكبر حتى من الوجبات الغنية بالدهون. السكر عالي الطاقة والأنظمة الغنية بالدهون، وخاصة الأحماض الدهنية المشبعة وغير المشبعة، تفرز ROS بشكل منهجي وتطل أو تقلل نشاط مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية. استهلاك البروتين أقل وضوحا، ولكن لا يبدو أن المدى الطويل يثير الإجهاد التأكسدي. ومع ذلك، يتم تنشيط البروتينات عن طريق الأكسدة وتعديل المزيد من الاستجابات البكتيرية للإجهاد التأكسدي. ينتج عن الكحول إنتاج أنواع الاوكسجين التفاعلية، لا سيما من خلال الاستقلاب الخلوي وينتج عنه إنتاج الأسيتا ألدهيد من خلال عملية إزالة السموم، مما يؤدي إلى تغيير التمثيل الاستقلابي، وخاصة وظائف الميتوكوندريا.

يعد تحسين السمنة وتدبير الوزن المناسب اعتباراً مهماً. الأطعمة التي تقلل من الإجهاد التأكسدي، وكذلك تحسن معايير الخصوبة لدى الذكور، تشمل مجموعة متنوعة من الفاكهة والخضروات، الزيوت النباتية، المكسرات والبذور، الأحماض الدهنية غير المشبعة وخاصة (أوميغا3 الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة)، مضادات الأكسدة، والمغذيات الدقيقة ذات الصلة. من المعروف أن أحماض أوميغا3 الدهنية طويلة السلسلة تنظم مسارات المناعة الأساسية، تقلل الالتهاب، والإجهاد التأكسدي. إن حمض إيكوسابينتانويك وحمض الدوكوشيكسانويك المستخرجان من الزيوت السمكية الباردة في الغالب راسخان لتنظيم الإجهاد التأكسدي، وكذلك منع وإدارة المضاعفات الاستقلابية للسمنة والمتلازمة الاستقلابية، بما في ذلك التسرطن. يبدو أن الألياف تسبب انخفاضاً كبيراً في علامات الإجهاد التأكسدي والالتهاب. المدخول الغذائي المناسب يشبه إلى حدٍ كبير حمية البحر الابيض المتوسط، التي ترتبط بخفض الإجهاد التأكسدي جنباً إلى جنب مع تحسين معايير الخصوبة لدى الذكور. بالإضافة إلى أن، الحد من تناول السعرات الحرارية بدون تحريض نقص المغذيات من خلال حصر السعرات الحرارية وجد أنه يقلل بشكل كبير من الإجهاد التأكسدي ومن علامات الالتهاب. هذا يعزز الوظيفة الخلوية، ويقلل من تراكم الضرر التأكسدي، وهذا يُترجم إلى زيادة طول العمر لدى البشر.

على الرغم من أن الإدارة الغذائية الفردية هي نتيجة مثالية، إلا أن الإرشادات الحالية مطلوبة للإدارة المناسبة للأمراض المزمنة المختلفة. الأهم من ذلك، أنها تعتمد على العديد من التعاون القطاعي، بما في ذلك من أساليب الزراعة والحصاد، سلسلة التوريد والحفظ، الاقتصاديات ذات الصلة، السياسات الحكومية المحلية والوطنية

والعالمية، والثقافة وعلم الإنسان (الأنثروبولوجيا) ذات الصلة.

المكملات الغذائية: مضادات الأكسدة

تساعد مضادات الأكسدة في تنظيم بيولوجيا الأكسدة والاختزال والدفاع ضد الإجهاد التأكسدي من خلال الآليات الأنزيمية وغير الأنزيمية. تشمل الأنزيمات الداخلية عائلة SOD، catg والبيروكسيداز.

يتم التوسط في التفاعلات غير الأنزيمية، على سبيل المثال، من خلال الفيتامينات والمعادن المتنوعة، وكذلك المغذيات النباتية المختلفة. يتضح بشكل متزايد أن العلاج بمضادات الأكسدة الخارجية قد يكون مفيداً لمعايير السائل المنوي، على الرغم من أن مضادات الأكسدة المناسبة، بما في ذلك مدة وجرعة العلاج، لايزال يتعين تحديدها بشكل أكبر. توحي بيانات التحليل بقوة أن الاستهلاك الغذائي الغني بمضادات الأكسدة يقلل من جميع أسباب المراضة والوفيات. يرتبط هذا بشكل خاص بزيادة مستويات a-كاروتين و β-كاروتين وإجمالي الكاروتينات، حمض الأسكوربيك (فيتامين C)، فيتامين E، الزنك والسيلينيوم، زياكسانثين، واللوتين.

يمكن منع عملية الأكسدة فوق الدهون (LPO) في الغالب عن طريق مضادات الأكسدة المحبة للدهون. وهذا يشمل بشكل خاص فيتامينات A وبيتا كاروتينات ذات الصلة، وفيتامينE. وقد تم اقتراح ذلك لتحسين نتائج الخصوبة في وضع الإجهاد التأكسدي المفرط، وخاصة (LPO). الكميات المنخفضة من مضادات الأكسدة الدهنية القابلة للذوبان في الجهاز التناسلي والبلازما المنوية تؤثر سلبا على تركيز النطاف، حركتها، وتشكلها.

يمكن أيضا تحسين تخلق الأندروجين باستخدام العلاج المضاد للأكسدة عندما يكون في سياق الإجهاد التأكسدي، بما في ذلك السيلينيوم، الأنزيم المساعد (CoQ10 Q10)، Ng-) أستيل-سيستئين)، مع التحسن المرتبط في معايير النطاف.

طب الأعشاب: مضادات الأكسدة

تم العثور على المغذيات النباتية للتوسط في العديد من الفوائد البيولوجية من خلال القدرة الكبيرة لها المضادة للأكسدة. تشمل المغذيات النباتية الخاصة الغنية بالنشاط المضاد للأكسدة مركبات الفلافونيد، البولي فينول، والكاتيشين. وقد ارتبط هذا

بانخفاض الإجهاد التأكسدي بشكل منهجي، وكذلك في الجهاز التناسلي.

الدراسات الجماعية والطولية تثبت الفائدة بشكل متزايد للاستهلاك العالي للأغذية المشتقة من النبات في الوقاية وتدبير السمنة والفيزيولوجيا المرضية الاستقلابية ذات الصلة، والمراضة والوفيات. المستخلصات العشبية المرتبطة بانخفاض الإجهاد التأكسدي المنوي هي (عكازة علي، النوفة، الكرمة النبيذية، المردقوش الكبير، القرنفل، حبة البركة، العوسج، القرطب الأرضي، أستراكنثا لونغفوليا (الفياغرا العشبية)، اللعلعة).

يرتبط تناول المركبات الفينولية بشكل خاص بانخفاض الأمراض القلبية الوعائية والداء السكري النمط الثاني والأورام الخبيثة المختلفة. ومع ذلك، فإن الآليات الجزيئية معقدة، وتتواسط من خلال العديد من المسارات المختلفة بشكل مباشر وغير مباشر. قد يشمل ذلك، تعديل الجينات وتنظيم عامل النسخ في مخلف شلالات الإشارات الخلوية، والتي تشارك بشكل خاص في بقاء الخلية والموت الخلوي المبرمج. تتميز البولي فينولات بأنها مضادات أكسدة مشتقة من النباتات. هذا أكثر تعقيداً، وآليات النشاط الخلوي غير معروفة جيدا. هناك دليل على أن النشاط المؤكسد الخفيف ينتج عنه استجابة خلوية مفيدة وقد يعدل الإشارة بين الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية ذات الصلة بتنظيم الطاقة الخلوية وتوليد أنواع الأوكسجين التفاعلية. تنظم البولي فينولات أيضا إنتاج الإيكوزانويد الذي يمارس نشاطاً مضاداً للالتهاب. لذلك يتم التحقق من هذه المركبات بشكل متزايد مع الفوائد الداعمة للاضطرابات المزمنة بواسطة الالتهابات. مركبات الفلافونويد قادرة على التفاعل مع الأكسيد الفائق وجذور بيروكسيد الدهون وتحييدها، حماية الهياكل الخلوية، وعلى العكس قد تولد H_2O_2 مع عواقب سامة للخلايا. كمجموعة فلافونويد، تمتلك الانثوسيانين نشاطاً مضاداً للالتهابات ومضاداً للأكسدة، يتم التواسط فيه جزئيا من خلال تعديل عامل كابا النووي (NF-kβ) وإشارات بروتين كيناز المنشط بالميتوجين، وتنظيم نسخ الجينات الالتهابية، والنشاط الجزيئي.

النتيجة:

إن أنواع الأوكسجين التفاعلي هي منظمات مهمة في فيزيولوجيا الخلايا والأنسجة، بما في ذلك التكاثر والخصوبة عند الذكور. إن النطاف البشرية تنتج ROS وهو أمر أساسي للخصوبة; ومع ذلك، ROS هي أيضا

اساسية لتكوين النطاف وتوليد السيترويد. إن إنتاج الأوكسجين التفاعلي المفرط أو انخفاض قدرة مضادات الأكسدة يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى التوسط في الأمراض المزمنة المعقدة والعقم عند الذكور. هذا بسبب خيارات نمط الحياة السيئة، مثل سوء التغذية، عدم الحركة، نمط الحياة والسمنة المرتبطة بها. تشمل العوامل الأخرى تدخين التبغ، استهلاك الكحول، الملوثات البيئية، التلوث، والعوامل المسببة لاضطرابات الغدد الصماء. علاوة على ذلك، يتم التوسط في إحداث الإجهاد التأكسدي من خلال أمراض الجهاز التناسلي المحلية، بما في ذلك الأمراض المعدية، زيادة الكريات البيضاء، دوالي الخصية، الأمراض الجهازية بما في ذلك السمنة، والمتلازمة الاستقلابية، والداء السكري.

يعطل الأوكسجين التفاعلي خصوبة الذكور من خلال أكسدة فوق الدهون (LPO) على أغشية الخلايا والميتوكوندريا ومن خلال تلف البروتين في الهياكل الجزيئية بما في ذلك الحمض النووي DNA. يعد تجزئة الحمض النووي DNA واختلال وظائف الميتوكوندريا من النتائج المهمة، ومن ثم الأسباب الأخرى لحدوث الإجهاد التأكسدي. لم يتم بعد توحيد تحديد الإجهاد التأكسدي في الجهاز التناسلي الذكري، وتشمل التقنيات حاليا اللمعان الكيميائي، الفلورة، gTBARS اختبار NBT على القذف. في الآونة الأخيرة، تم توحيد تحديد ORP عبر (MiOXYS) لتحديد ORP في السائل المنوي، لكن هذا يتطلب مزيدا من التحقق السريري. إن تحديد تدبير الإجهاد التأكسدي ليست واضحة أيضا، ومع ذلك، يوصى بالعلاج الغذائي المناسب، المغذيات الدقيقة واستخدام المكملات الغذائية وتطبيق العلاج بالنباتات قصير المدى للتقليل من الإجهاد التأكسدي وتجزئة الحمض النووي DNA بشكل منهجي وكذلك في التكاثر لدى الذكور.

14 العلاج الطبي لعقم الذكور

Marlon P. Martinez, Mohamed Arafa, and Haitham Elbardisi

- في علاج الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية، ينصح بالمعالجة بالهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أو موجه الأقناد للرجال الذين يرغبون في إنجاب الأطفال، في حين أن العلاج بالتستوستيرون مخصص لأولئك الذين لا يرغبون في إنجاب الأطفال أو الذين أكملوا بالفعل عائلاتهم.
- يعتبر البروموكريبتين أقل شأناً عند مقارنته بالكابيرجولين في تقليل مخاطر فرط برولاكتين الدم المستمر.
- أظهر استخدام مضادات الاستروجين زيادات كبيرة في تركيز الحيوانات المنوية، وحركتها، ومعدل الحمل في علاج العقم عند الذكور مجهول السبب.
- يوصى باستخدام مثبطات الأروماتاز للرجال الذين تقل نسبة هرمون التستوستيرون إلى استراديول (T / E2) عن ١٠.
- تم وصف استخدام هرمون التستوستيرون الخارجي من قبل بعض مقدمي الرعاية الصحية على أساس أن هذا يحسن معايير السائل المنوي دون معرفة تأثيره المتناقض على نتيجة الإنجاب.

مقدمة:

العقم، وهو موجود في ١٥٪ من الأزواج بعد ١٢ شهراً من الاتصال الجنسي المنتظم وغير المحمي الذي من الممكن أن يتسبب بقدر كبير من التوتر النفسي لدى الزوجين. تقريباً ٥٠٪ منه منسوب إلى عوامل ذكورية [1]. هناك قائمة واسعة من الأسباب ممكن أن تسبب بشكل ملحوظ العقم

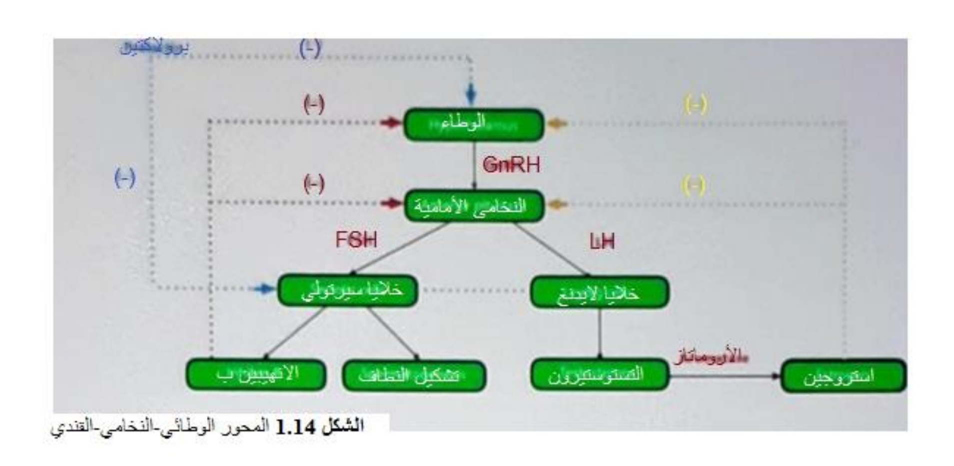
لدى الذكور. يمكن أن يكون هذا لأسباب هرمونية أو تشريحية. نظراً لتغاير مسبباته، من الصعب التعامل مع العقم عند الذكور بسبب أن التقييم والعلاج ليس سهل[٢]. على الرغم من الجهود المبالغة لتحديد السبب الكامن وراء نشأة العقم لدى الذكور، سيظل حوالي 25٪ -50٪ مصابين بالعقم مجهول السبب. سيؤدي ذلك إلى علاج طبي تجريبي لأن الأدلة لا تزال غير حاسمة. بالإضافة إلى ذلك، لا توجد توصية وإجماع واضحين مسبقاً للتعامل بشكل كامل مع المسببات الأساسية لعقم الذكور مجهول السبب[٤،٣]. الأساس الهرموني للتكاثر البشري من تكون النطاف للحمل كان مجالاً ممتعاً للبحث المتطور. سيركز هذا الفصل على العلاجات الهرمونية لعقم الذكور.

التحكم الهرموني في تكوين النطاف:

المحور الوطائي -النخامي -الأقناد (HPG) هو نظام معقد متكامل يجعل الحث الطبيعي لتكوين النطاف من خلال إفراز الهرمونات اللازمة للخصوبة (الشكل ١٤.١). الخلايا العصبية الموجودة فيما تحت المهاد القاعدي الإنسي والنواة المقوسة في الوطاء تحرر GnRH بطريقة نابضة في الدورة الدموية البابية الوطائية. يعمل هذا على الغدة النخامية الأمامية لتحفيز إنتاج وإفراز موجهات الأقناد. تنظم هذه الموجهات القندية، بما في ذلك الهرمون اللوتيئيني(LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH)، إنتاج هرمون التستوستيرون وعملية تكوين الحيوانات المنوية، على التوالي [٥]. ينبه LH خلايا لايديغ الموجودة خارج الأنابيب المنوية. هذه الخلايا مسؤولة بشكل رئيسي عن إنتاج التستوستيرون. بمجرد إفراز التستوستيرون في الدورة الدموية، يكون مسؤولاً عن الوظائف الجنسية والابتنائية. من ناحية أخرى، يحفز FSH خلايا سيرتولي لدعم تكوين الحيوانات المنوية وإفراز الانهيبين B، الذي يمارس تلقيماً سلبياً لإفراز FSH من الغدة النخامية[٥]. يحرض هرمون التستوستيرون إنتاج الحيوانات المنوية ويرسل إشارات إلى الوطاء وتعمل الغدة النخامية على تنظيم إفراز هرمون GnRH، لذلك فإن الإفراط في إنتاج هرمون التستوستيرون يُظهر تلقيم راجع سلبي على عصبونات GnRH في الوطاء. وهذا يؤدي إلى تثبيط تحريض LH لإنتاج التستوستيرون داخل الخصية وتحريض FSH لخلايا سيرتولي. وهذا يصون الوظائف التناسلية الذكرية. يمكن أن يؤدي أي اختلال ناتج عن هذه العمليات إلى اضطرابات في تكوين الحيوانات المنوية [٦]. على الرغم من أنه يُعرف باسم الهرمون الأنثوي، يلعب هرمون الاستروجين

دورًا مهمًا في الوظائف الجنسية والإنجابية للذكور. يتم تحويل هرمون التستوستيرون إلى إستراديول وإحداث تلقيم راجع سلبي إلى منطقة الوطاء والغدة النخامية. تؤدي هذه العملية إلى انخفاض إنتاجGnRH، LH وFSH.

بالإضافة، هناك دليل على أن هرمون الاستروجين يثبط تأثير LH على خلايا لايديغ. ويعتقد أن التعرض الزائد للإستروجين يقلل من مستوى هرمون التستوستيرون في الدم من خلال هذا التثبيط (٧).



الشكل 1.14 المحور الوطائي-النخامي-القندي

هرمونات أخرى تؤثر على تكوين النطاف:

هرمونات أخرى متورطة في عملية تشكيل النطاف. وتشمل البرولاكتين وهرمون النمو وهرمون الغدة الدرقية.

البرولاكتين:

يفرز البرولاكتين بشكل رئيسي عن طريق الغدة النخامية الأمامية. دور البرولاكتين في عقم الذكور غير معروف إلى حد كبير. يمارس البرولاكتين بشكل أساسي تأثيراته المثبطة على إفراز GnRH النابض، مما يؤدي إلى تثبيط الإطلاق النابض لـ FSH وLH والتستوستيرون. وبالتالي، قد يصاب الرجال بقصور الغدد التناسلية الثانوي والعقم اللاحق[٨]. هناك بيانات تشير إلى آثاره على وظيفة الخصية لأن تعبيرها عن المستقبل قد ظهر في الخلايا الجرثومية، خلايا لايديغ، وخلايا سيرتولي[٩]. في دراسة أخرى، هير وآخرون حددوا تعبير مستقبل البرولاكتين في الخصية والأسهر. وفي وقت لاحق، تم تحديد موضع

إضافي لخلايا لايديغ والخلايا الجرثومية للخصية باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية[١٠]. حاول سيلدو وآخرون دراسة تركيز البرولاكتين المنوي وقدرة الحيوانات المنوية على الإنجاب لدى ٦٣ رجلاً يعانون من العقم. ولوحظ اختراق غير طبيعي للإباضة وانخفاض تركيز الحيوانات المنوية وحركتها لدى الرجال الذين لديهم مستوى مرتفع من البرولاكتين في السائل المنوي [١١].

هرمون النمو:

الآلية الدقيقة لهرمون النمو ووسيطه الأنسولين-مثل عامل النمو ١- (IGF-1) على عقم الذكور لا يزال غير واضح، على الرغم من أنه يعتقد أن له تأثير موجه للغدد التناسلية. أجرى لي وآخرون. دراسة على ٧٩ رجلاً أظهروا أن المستويات المنخفضة من IGF-1 في الدم كانت مرتبطة بشكل كبير بمقاييس تنقية السائل المنوي غير الطبيعية مقارنةً بأولئك الذين لديهم معايير طبيعية[١٢].

هرمون الغدة الدرقية:

لقد تبين أن خلايا سيرتولي تعبر عن مستقبلات هرمون الغدة الدرقية. وبالمثل، أظهرت هرمونات الغدة الدرقية تأثيراً على نمو خلايا لايديغ.

يمكن أن يتأثر عقم عامل الذكورة بقصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية [١٣]. دُرس تأثير هرمون الغدة الدرقية بشكل أقل. يبدو أن التغيير في وظائف الغدة الدرقية يؤثر على استقلاب هرمونات الستيرويد الجنسية، مما يؤدي إلى عيوب في تكوين الحيوانات المنوية وحركة الحيوانات المنوية والعقم الناتج (١٤، ١٥).

استراتيجيات العلاج الهرموني في العقم عند الذكور :

يجب إبلاغ المرضى بجميع الخيارات المتاحة للعلاج الطبي لعقم الذكور (الجدول ١.١٤). لقد تمت تجربة العديد من فئات الأدوية المختلفة وأظهرت نتائج مقبولة. على الرغم من ذلك، لا يزال العديد منهم يعتبرون أدوية خارج التسمية ويحتاجون إلى مزيد من الدراسات لاستخلاص نتيجة نهائية.

علاج هرموني محدد

قصور الغدد التناسلية نقص الغدد التناسلية:

إن إطلاق FSH وLH من الغدة النخامية الأمامية هو مُحرض بالإطلاق النابض لـ

GnRH في الوطاء]٦[. يمكن أن يكون سبب قصور الغدد التناسلية إما بسبب نقص إفراز GnRH من الوطاء أو نقص إفراز LH وFSH من الغدة النخامية الأمامية. وبالتالي، الإنتاج المنخفض للتستوستيرون وقصور عملية تكون النطاف ممكن أن تحدث. مستويات التستوستيرون المصلي، LH، وFSH المنخفضة يميزان التقييم الهرموني لحالة قصور الغدد التناسلية الثانوية. تتكون المسببات من أسباب مكتسبة أو خلقية. قصور الغدد التناسلية الخبيث (أي متلازمة كالمان) والخلقي الطبيعي.

الشكل 1.14

الأدوية المستخدمة في علاج العقم عند الذكور

طريقة الاستخدام	الجرعة وتكرار الاستخدام	آلية التأثير	الأدوية
فموي	سيترات الكلوميفين 25-50ملغ/اليوم تاموكسيفين20ملغ/اليوم	يثبط التلقيم الراجع السلبي للاستروجين على مستوى الوطاء و النخامى يعزز إفراز LH و FSHمن النخامى الأمامية	المغير الانتقائي لمستقبلات الاستروجين
فموي	أناستروزول1ملغ/اليوم ليتروزول 2.5ملغ/اليوم	يثبط تحويل التستوستيرون لاستراديول و الاندروستينيديون لاسترون يسمح بإفراز نبضي أكبر لـGnRH وبالتالي زيادة إنتاج وإفراز FSH	مثبط الأروماتاز
فموي	كروموكربتين 2.5-5.0ملغ مرتين بالأسبوع كابيرغولين 0.5-1ملغ مرتين بالأسبوع	تحفز مستقبلات الدوبامين فـ الدماغ	ناهضات الدوبامين
مضخة تسريب تحت الجلد	25-200نانوغرام/كغ للنبضة كل GnRH ساعتين	FSH و LH يحرض النخامى الأمامية لإفراز و إنتاج	GnRH
مضخة تسريب تحت الجلد	1,500-3,000وحدة دولية مرتين hCG بالأسبوع	يعمل مثل LH يعزز إنتاج التستوستيرون	hCG
مضخة تسريب تحت الجلد	100-150 وحدة دولية مرتين FSH أوثلاث بالأسبوع	تحفز خلايا سيرتولي لدعم تكوين النطاف	FSH(المؤتلف\المنقى)
مضخة تسريب تحت الجلد	وحدة دولية مرتين أو ثلاث بالأسبوع75 hMG	يحرض خلايا لايديغ و خلايا سيرتولي	hMG

اختصار: FSHالهرمون المنبه للجريب، GnRHالهرمون المطلق للحاثة القندية ،hCG موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية،hMGالغدد التناسلية البشرية بعد انقطاع الطمث،LHالهرمون اللوتنيني،IUالوحدة الدولية.

يشتمل قصور الغدد التناسلية الخبيث (مجهول السبب) ونقص LH أو FSH المعزول على التقسيم الفرعي للأسباب الخلقية. تشمل الأسباب المكتسبة آفات الغدة النخامية، فرط برولاكتين الدم، الصدمات، الخلايا المنجلية، الإشعاع للدماغ، التمارين المرهقة، تناول العقاقير غير المشروعة، استهلاك الكحول المسيء، المنشطات الجنسية، واستخدام نظائر GnRH [١٦]. يشمل علاج الذكور المصابين بقصور الغدد التناسلية ب GnRH النابض، المعالجة بموجه الأقناد، أو TRT. العلاج الكلاسيكي لقصور الغدد التناسلية هو TRT. يوصى بعلاج GnRH أو موجهه الأقناد للرجال الذين يرغبون بالإنجاب في المستقبل. ومن ناحية أخرى، يُنصح باستخدام TRT لأولئك الذين لا يرغبون في إنجاب الأطفال أو أكملوا بالفعل عائلاتهم [١٦]. يمكن إعطاء

نبضات GnRH (١٠٠-٤٠٠ نانوغرام / كغ كل ساعتين تحت الجلد لمدة ٤ أشهر) في مضخة ضخ محمولة. أوصى هاب وآخرون بالجرعة الأكثر فعالية منGnRH النابض بين ٥ و٢٠ ميكروغرام، والذي تم استخدامه في الرجال المصابين بمتلازمة كالمان والأولاد الذين يعانون من تأخر سن البلوغ في دراسة [١٧]. في دراسة قام بها بوختر وزملاؤه باستخدام GnRH النابض في ٤٢ حالة من قصور الغدد التناسلية الثانوي، تم إثبات تكون النطاف من خلال وجودها في السائل المنوي في ٩٤٪ من المرضى [١٨]. حدثت حالات الحمل في ٧٢٪ من الحالات.

على الرغم من آثاره المفيدة، إلا أن استخدام GnRH لم يكتسب هذه الشعبية الكبيرة مقارنة بخيارات العلاج الأخرى لقصور الغدد التناسلية بسبب التكلفة الباهظة والتدخل في الأنشطة اليومية للمريض بسبب استخدام مضخة التسريب المحمولة وتكرار الإعطاء (لمدة ساعتين). بالإضافة إلى ذلك، يقتصر استخدامه على المستشفيات المتخصصة [١٩,٢٠].

المعالجة بموجه الأقناد هو الأكثر استخداماً لأولئك كل الرجال الذين ما زالوا يرغبون في إنجاب طفل وعلاج أعراض قصور الغدد التناسلية. في مثل هذه الحالات، إنتاج الحيوانات المنوية يمكن بدء التحفيز عن طريق موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG) بالاشتراك مع الغدد التناسلية بعد انقطاع الطمث البشري (hMG) أو FSH المؤتلف [١٦]. تم استخراج موجه الأقناد في البداية من البول. الأشكال المؤتلفة من hCG وFSH وLH متوفرة الآن. hCG هو نظير LH يمكنه تحفيز خلايا لايديغ لإنتاج هرمون التستوستيرون، مما يزيد من مستويات التستوستيرون داخل الجسم الإلزامي لوظيفة خلايا سيرتولي وتكوين الحيوانات المنوية. لذلك، العلاج الأولي بـ hCG (١٠٠٠-٢٥٠٠ وحدة دولية مرتين بالأسبوع لمدة ٨ – ١٢أسبوع) وهو هام لزيادة هرمون التستوستيرون. هناك حالات يمكن أن يؤدي فيها العلاج الأحادي hCG إلى إنتاج الحيوانات المنوية. يمكن إجراء التناول المتزامن لـ hMG (٧٥-١٥٠ وحدة دولية ثلاث مرات في الأسبوع) أو FSH المؤتلف (١٥٠ وحدة دولية ثلاث مرات في الأسبوع) إذا لم يكن لدى المريض ما يكفي من هرمون FSH الفعلي. باستخدام هذا النهج، يمكن تحقيق تشكل النطاف لدى ٩٠٪ من المرضى[١٩,٢٠]. في دراسة بأثر رجعي لمدة ٣٠ سنة على ٣٦ رجلاً يعانون من قصور الغدد التناسلية في اليابان، تم استخدام hMG / hCG لمدة ٥٦ شهراً في المتوسط أثبتت تكون النطاف في ٧١ ٪ من الرجال مع حجم الخصية أكثر من ٤ مل مقارنة بـ ٣٦٪ من الرجال

ذوي حجم الخصية الأصغر [٢١]. في متعدد المراكز، مفتوح التسمية، دراسة عشوائية من قبل رولوكس وآخرون. في ٤٩ من الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية الذين عولجوا ب hCG لمدة ١٦ أسبوعاً، كان ٣٠ رجلاً لا يزالون يعانون من فقد النطاف بعد العلاج الأحادي hCG. استخدام FSH المؤتلف (٢ × ٢٢٥ وحدة دولية / أسبوع أو ٣ × ١٥٠ وحدة دولية بالأسبوع) مع hCG سبب تشكل النطاف لدي ١٤ من ٣٠ رجلاً بعد متوسط مدة 0.5شهر[٢٢]. في دراسة غير مقارنة أجراها وارني وآخرون على ١٠٠ رجل يعانون من قصور الغدد التناسلية مجهول السبب أو المكتسب، تمت المعالجة المسبقة بـ hCG لمدة ٣-٦ أشهر متبوعة بعلاج مشترك مع hCG وFSH ١٥٠ وحدة دولية المؤتلف ثلاث مرات في الأسبوع حتى ١٨ شهر أظهرت فعالية في تجديد الإخصاب[٢٣]. بعد المعالجة الأولية ب hCG وصل لدى ٨١ رجل مستوى التستوستيرون المصلي للطبيعي، وبالرغم من ذلك ظلوا مصابين بفقد النطاف. ومع ذلك، أظهر العلاج المركب من FSH المؤتلف تكوين الحيوانات المنوية في ٨٤ ٪ من الرجال. عدد الحيوانات المنوية أكثر من ١.٥ مليون / مل تم تحقيقه بواسطة ٥٦ رجلاً. أدى العلاج بـ hCG ١٥٠٠-٢٠٠٠وحدة دولية و مرتين أسبوعياً أو المشاركة مع FSH المؤتلف ٧٥-١٥٠ وحدة دولية ثلاث مرات أسبوعياً.

فرط البرولاكتين:

هناك عدة أسباب مسؤولة عن فرط البرولاكتين حتى في الحالات الفيزيولوجية. يمكن أن يكون ناتج عن الأورام الغدية، والتي تشكل 40% من الأورام النخامية [33]. قد ينشأ أيضا بسبب اضطرابات دوائية أو مرضية تصيب المحور الوطائي النخامي [34]. في دراسة متعددة المراكز أجريت على 1234 مريض مصاب بفرط برولاكتين الدم، كان السبب الأكثر شيوعا لفرط البرولاكتين هو الأورام المفرزة للبرولاكتين (56.2٪). الملامح السريرية للأورام المفرزة للبرولاكتين تشمل الأعراض الموضعية الناجمة عن الكتلة الورمية إلى جانب فرط برولاكتين الدم. باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) يتم تعريف الأورام الغدية المجهرية microadenomas على أنها أورام ذات قطر أقل من 1سم. وبالتالي الأورام الأكبر من 1سم تسمى أورام غدية كبيرة macroadenomas [34]. من الأسباب الأخرى في الدراسة: فرط برولاكتين الدم الناجم عن الأدوية (14.5٪)، الأورام المفرزة للبرولاكتين الكبيرة (9.3٪)، ورم الغدة النخامية غير الوظيفي (6.6٪)، قصور الغدة الدرقية

البدئي (6.3٪)، فرط برولاكتين الدم مجهول السبب (3.6٪)، وضخامة النهايات (3.2٪) [35]. قد يؤدي فرط برولاكتين الدم إلى قصور الأقناد والعقم بغض النظر عن أي مسببات أخرى [34]. لدى المرضى الذين يعانون من فرط برولاكتين عرضي غير فيزيولوجي: من المهم استبعاد استخدام الأدوية، القصور الكلوي، قصور الدرق، أورام النخامى والسرج [36].

يكفي قيمة واحدة لبرولاكتين الدم فوق الحد الأعلى لتشخيص فرط برولاكتين الدم [36]. حالياً، لا يوجد مستوى محدد من البرولاكتين يمكن من خلاله تحديد فرط برولاكتين الدم. ومع ذلك، فإن مستويات البرولاكتين الأكثر من 500 نانوغرام/مل تشاهد بشكل خاص لدى مرضى الورم النخامي الكبير المفرز للبرولاكتين [35]. مستويات البرولاكتين التي تزيد عن 250 ميكروغرام/لتر ترتبط غالبا بورم مفرز للبرولاكتين، على الرغم من أن بعض الأدوية مثل الميتوكلوبراميد والريسبيريدون قد ترفع البرولاكتين إلى أكثر من 200 ميكروغرام/لتر [37].

عموماً، ناهضات الدوبامين لها دوراً رئيسيا في علاج فرط برولاكتين الدم [36]. في دراسات سابقة على البرولاكتين وحول معالجة العقم عند الذكور، أظهرت أيضا بعض النتائج الإيجابية. تم علاج عشرة رجال يعانون من فرط برولاكتين الدم بتناول 2.5 ملغ يومياً من البروموكريبتين لمدة 8-16 أسبوعًا. أدى هذا إلى انخفاض مستويات البرولاكتين لدى 9 مرضى. أظهر ثلاثة من الرجال الذين يعانون من قلة النطاف زيادة في حركة النطاف بدون زيادة في التركيز. تمكن شركاؤهم من الحمل خلال 5-8 أسابيع من العلاج [38]. Webster وآخرون. أجروا دراسة عشوائية متعددة المراكز، على 188 مريض لديهم ارتفاع في برولاكتين المصل [39].

المعالجة ب 0.125 - 1 مغ من الكابرغولين مرتين أسبوعيا لمدة 4 أسابيع أدى إلى عودة البرولاكتين إلى المستوى الطبيعي في 95٪ من الحالات مع الحد الأدنى من التأثيرات الجانبية الضارة. في مراجعة أجريت لحالة 455 مريض يعانون من فرط برولاكتين الدم، تبين أن تخفيض جرعة الكابرغولين من 1 ملغ/أسبوع إلى 0.5 مغ/أسبوع حقق نفس السيطرة على مستويات البرولاكتين في 86% من المرضى. المرضى الذين يعانون من ورم مفرز للبرولاكتين مجهري يجب إعطاؤهم فقط 50% من جرعة الكابرغولين المستخدمة لدى مرضى الورم الكبير. بالإضافة لذلك، هم لديهم فرصة أكبر لاستباب مستويات البرولاكتين [40].

في دراسة استقصائية [41] أجريت على 15 رجلاً مصابًا بورم برولاكتيني كبير، أظهر العلاج لمدة 6 أشهر باستخدام الكابرغولين تحسناً ملحوظاً في حجم السائل المنوي (من 1.4 ± 0.3 مل إلى 2.0 ± 0.5 مل، p< 0.05)، وعدد الحيوانات المنوية (من 43 مليون / مل إلى 73 مليون / مل، p< 0.01)، ومعدل الحركة (من 47٪ إلى 52٪،.p <0.01 Modebe) وآخرون اكتشفوا بعد المعالجة بالبروموكربتين استباب مستوى البرولاكتين وزيادة عدد النطاف لدى سبعة من الرجال العقيمين والذين يعانون من قلة النطاف وفرط برولاكتين الدم. تمكن اثنين من شركاء هؤلاء الرجال من الحمل. في دراسة مشابهة أجريت على الرجال الذين يعانون من ورم برولاكتيني كبير ويعالجوا بالكابرغولين (7 = n) والبروموكريبتين (10 = n)، تبين أن العلاج بالكابرغولين أدى استباب مستوى البرولاكتين، وتحسين الوظيفة التناسلية والجنسية، وتحسين الخصوبة بالإضافة إلى أنه يعتبر جيد التحمل والمريض يستجيب له بشكل جيد.

عادة ما يشكو المرضى الذين يتناولون ناهضات الدوبامين من الغثيان والدوخة والصداع وانخفاض ضغط الدم الانتصابي [44]. معظم هذه التأثيرات مرتبطة باستخدام البروموكريبتين. في إحدى الدراسات، تبين أن الغثيان (43.6٪ مقابل 18٪، p <0.001) والقيء (20.2٪ مقابل 3.4٪، p <0.001) مرتبطان بالبروموكربتين بشكل أكبر مقارنة مع الكابرغولين [45]. في دراسة أخرى، معدل الآثار الجانبية الإجمالي (15.3٪ مقابل 2.5٪ p = 0.0004) كان أعلى بكثير عند استخدام البروموكريبتين مقارنة بالكابرغولين.

تم إجراء مراجعة منهجية وتحليلية من قبلWang حول معالجة فرط برولاكتين الدم، أظهرت ناهضات الدوبامين انخفاضًا كبيرًا في مستويات البرولاكتين

– 45; 95%)، WMD,مصداقية الـ {- CL} 77 إلى – 11). ونسبة استمرار فرط البرولاكتين (الخطورة النسبية (RR) 0.90, 95% CI 0.81 – 0.99). البروموكريبتين أقل قدرة من الكابرغولين على تقليل مخاطر استمرار فرط البرولاكتين (2.88, 95% – CI 2.20 RR 3.74)

قامت جمعية الغدد الصماوية بصياغة خطوط إرشادية سريرية لتشخيص وعلاج فرط برولاكتين الدم. يتماشى مستوى البرولاكتين الأعلى من 500 ميكروغرام / لتر مع ورم برولاكتيني كبير، على الرغم من أن وجود ورم برولاكتيني قد يكون واضحًا في مستوى البرولاكتين الأكبر من 250 ميكروغرام/لتر. وبالمثل فإنه حتى الزيادة الطفيفة في مستوى البرولاكتين قد تشير إلى وجود الورم البرولاكتيني.

يوصى بالعلاج بناهضات الدوبامين لإنقاص مستوى البرولاكتين وحجم الورم. وهذا ينتج عنه استعادة لوظائف الأقناد عند مرضى الورم الغدي الكبير أو الورم الغدي المجهري. بسبب النتائج العالية في استعادة البرولاكتين للمستوى الطبيعي والإنقاص الكبير لحجم الورم، فإن الكابرغولين هو الناهض الدوباميني المفضل عن البروموكربتين. بالنسبة للمرضى الذين يتظاهرون بنتائج إيجابية، فمن الممكن أن يؤخذ إيقاف العلاج الدوائي بعين الاعتبار بعد سنتين على الأقل من العلاج.

العلاج الهرموني التجريبي:

هناك تنوع واسع في الأدوية التي تستخدم في سياق العلاج التجريبي للعقم الذكري مجهول السبب. هذا النمط من العقم الذكري يتظاهر بسائل منوي غير طبيعي المظاهر من دون وجود سبب محدد [47-50]. على الرغم من هذه العلاجات المتوافرة فإن الدراسات النوعية الجيدة حول استخدامها محدودة. معظم العلاجات التجريبية للعقم الذكري تفتقر إلى موافقة هيئة الغذاء والدواء ولا تعتبر من الأدوية المصنفة [47].

مُعدِّلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية (SERM):

الكلومفين سترات هو معدل انتقائي لمستقبلات هرمون الاستروجين، يعدّ مسؤولاً عن تثبيط التلقيم الراجع السلبي على مستوى الوطاء والغدة النخامية. يعزز هذا الإجراء إفراز ال LH وFSH من النخامى الأمامية مما يؤدي إلى كل من زيادة إنتاج التستسترون وتكوين النطاف على التوالي. لذلك لا ينصح به للرجال الذين لديهم زيادة في موجهات الأقناد من المقاربة الأولى.

الإنكلومفين والزيكلومفين هما الشكلان اللذان يشتملان على الخليط الراسيمي للكلومفين سترات. يعتبر الكلومفين سترات الدواء المستخدم الأكثر شيوعاً لدى الرجال طبيعيي موجهات الأقناد مع مستوى منخفض من التستسترون ونسبة T/E2 طبيعية.

في دراسة حديثة، كانت التأثيرات الضارة التي تم الإبلاغ عنها هي صداع، تثدي، طفح الجلدي، ضخامة الخصيوية، اضطرابات بصرية، دوار، عجز جنسي ونقص في الرغبة الجنسية.

وعلى الرغم من أن جميع هذه التأثيرات تم تصنيفها على أنها تأثيرات جانبية غير خطيرة (CHUA)، فقد تم الإبلاغ عن الانصمام الرئوي والخثار الوريدي عند الرجال الذين يتناولون الكلومفين سترات.

قبل إدخال العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية ART، كانت مضادات الاستروجين مثل كلومفين سترات وتاموكسيفين تستخدم بشكل أساسي كخيار علاجي للعقم الذكري مجهول السبب بسبب تكلفتها المنخفضة وسهولة إعطائها [54]. بناءً على استبيان جمعية جراحة المسالك البولية الأمريكية AUA))، فإن الكلومفين سترات هو الدواء الأكثر وصفاً من قبل أطباء المسالك البولية العامين مقارنة بأطباء المسالك البولية المدربين (79.5٪ مقابل 29.3٪، P <0.001) في سياق العلاج التجريبي للعقم الذكري مجهول السبب.

تمت دراسة جرعات من الكلومفين سترات تتراوح بين 25 إلى 50 مغ/يوم على نطاق واسع في عدد من التجارب. أظهرت العديد من الدراسات استخدام عقار كلومفين سترات في علاج قلة النطاف الشديدة، فقد النطاف، والعقم الذكري مجهول السبب. قام Patankar وآخرون باستخدام الكلومفين سترات 25 مغ يومياً لمدة 3 شهور على 25 رجلاً يعانون من قلة النطاف الشديدة (المجموعة1)، و40 رجلاً يعانون من قلة النطاف المعتدلة (المجموعة2). تمت ملاحظة تحسن ملحوظ في تعداد النطاف الوسطي في المجموعة 1(من 3.84 مليون/مل إلى 8.2 مليون/مل، p<0.05) والمجموعة 2 (من 13.04 مليون/مل إلى 23.55 مليون/مل، p<0.001) بالإضافة إلى ذلك، فإن متوسط النطاف المتحركة في كلا المجموعة 1(p < 0.05) والمجموعة 2(p < 0.01) قد ازداد بشكل ملحوظ.

في دراسة أخرى قام بها Mazzola وآخرون، عولج 76 رجلاً يعانون من قصور الغدد التناسلية بالكلومفين سترات (25-50 مغ). تعتبر الزيادة لأكثر من 200 نانوغرام/دل في التستسترون الكلي بعد 6 أشهر من العلاج استجابة كيميائية حيوية ناجحة للكلومفين سترات. حقق 49 رجلاً الزيادة الكلية الوسطية في التستسترون الكلي 288 ± 76 نانوغرام/دل [57].التنبؤات الناجحة على الاستجابة للكلومفين سترات تتضمن متوسط حجم الخصية> 14 مل (p <0.01) ومستوى LH <6 IU / mL p <0.001)).

تم استخدام الكلومفين سترات للرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي (NOA) في دراسة ل Hussein وآخرون، عولج 42 رجلاً يعانون من نقص النطاف أو توقف نضجها من مراكز متعددة لمدة 3-9 أشهر بالكلومفين سترات 50 مغ كل يومين حتى يصل التستسترون إلى 600-800 نانوغرام/دل. أظهر 64% من الرجال النطاف في القذف بمتوسط كثافة 3.8 مليون/مل، متوسط حركة 20.8% وتعداد نطاف كلي وسطي 2.6 مليون.

بقي 15 رجلاً يعانون من فقد النطاف بعد العلاج. ولكن تم استخراج النطاف بنجاح من أجل ال ICSI لدى جميع من ظلوا يعانون من فقد النطاف. تم تسجيل دراسات مقارنة بين الكلومفين سترات وأدوية أخرى استخدمت للعقم الذكري.

تم وصف كل من الكلومفين سترات والأناسترازول على أنها أدوية غير مصنفة لعلاج قصور الغدد التناسلية لدى الرجال. قام Helo وآخرون [59] بتجربة عشوائية على 26 رجلاً لديهم انخفاض في مستوى هرمون التستوستيرون أقل من 350 نانوغرام / ديسيلتر وLH المصل طبيعي لديهم، حيث خضعو إلى 12 أسبوعًا من العلاج بسيترات الكلوميفين 25 مغ/ د أو الأناستروزول 1 مغ/ د. أظهر الرجال عند استخدام سيترات الكلوميفين زيادة ملحوظة في مستوى التستوستيرون الكلي في الدم مقارنة بالمجموعة التي استخدمت الأناستروزول (571 نانوغرام / ديسيلتر مقابل 408 نانوغرام / ديسيلتر، 0.04 = p). من ناحية أخرى، أظهر الرجال الذين تناولوا عقار الأناستروزول تحسنًا ملحوظًا في نسبة T / E2 17 مقابل 12، (0.005 = p) بعد 12 أسبوعًا من العلاج. لم يلاحظ أي تغييرات معنوية في معايير السائل المنوي وأبلغ المريض عن النتائج بناءً على نقص الأندروجين في مجموع نقاط الذكور المسنين (ADAM)، مقياس صلابة الانتصاب والمشعر الدولي للوظيفة الانتصابية IIEF)).

المشاركة بين الكلوميفين سترات ومضادات الأكسدة أظهرت نتائج مفيدة في علاج العقم مجهول السبب عند الذكور. في تجربة عشوائية أجريت على 60 رجلاً مصابًا بالعقم ويعانون من قلة النطاف مجهولة السبب، العلاج المركب بسيترات كلوميفين 25 ملغ / يوم مع فيتامينE 400 ملغ / يوم (n = 30) لمدة 6 أشهر ترافق مع معدل حمل أعلى (36.7٪ مقابل 13.3٪). بالإضافة إلى ذلك، فإن المجموعة المعالجة أظهرت تحسنًا ملحوظًا في عدد الحيوانات المنوية والحركة التقدمية. في مراجعة منهجية أجريت حول استخدام سيترات الكلوميفين في معالجة العقم لدى الذكور أظهرت تحسنا في الفعالية الصماوية.

ومع ذلك، كان معدل الحمل الإجمالي غير مهم عند المقارنة بين المعالجة بمضادات الاستروجين والمجموعات المعالجة (15.4٪ مقابل 12.5٪). ومع ذلك في الدراسات السابقة لايوجد أدلة كافية حول استخدام سيترات الكلوميفين في معالجة العقم عند الذكور. وفقا لدراسات تجريبية حديثة يمكن استخدام مضادات الاستروجين لعلاج العقم مجهول السبب عند الذكور [62]. قارن Chua بين المجموعات المعالجة، كان هناك زيادة في تركيز

النطاف WM, 5.24 million/mL; 95% CI 2.12, 8.37; p = 0.001))، الحركية (WMD 4.55; 95% CI 0.73 – 8.37; p = 0.03)، ومعدل الحمل (odds ratio [OR] 2.42; 95% CI 1.48, 3.94; p = 0.0004). كما لوحظ أيضا زيادة في FSH (WMD 4.19 95% CI 2.05, 6.34; p = 0.0001)والتستسترون (WMD 54.59; 95% CI 15.92, 93.27; p = 0.006). لا يوجد فرق في التأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

مؤخرا تم استخدام مماكبات سيترات الكلوميفين لمعالجة العقم عند الرجال. وقد أظهر Enclomiphene تثبيط أكثر انتقائية لهرمون الاستروجين مقارنة بالمركب. تتوفر دراسات محدودة فقط لإثبات فعاليتها، على الرغم من ذلك كشفت الدراسات الأولية عن نتائج واعدة في تحسين مستويات موجهات القند والأندروجين مع الحفاظ على عملية تكوين النطاف [63-65]. استخدام سترات الكلوميفين لعلاج عقم الذكور مجهول السبب تمت دراسته على نطاق واسع منذ السبعينيات. منذ ذلك الحين، لا توجد أدلة منهجية كافية توصي باستخدامها لهذه المجموعة من المرضى. تشمل القيود المحتملة والتي تمنع استخدام هذا الدواء قلة عدد المرضى الذين شملتهم الدراسة، الجرعات المتنوعة ومدة العلاج، وعدم وجود نتائج أولية واضحة. على الرغم من هذه العيوب، عقار الكلوميفين سترات لا يزال يظهر نتائج جيدة فيما يتعلق بتحسين معايير السائل المنوي، قصور الغدد التناسلية، والوظيفة الإنجابية.

التاموكسيفين أظهر نتائج جيدة على الرغم من أنه أقل دراسة من الكلوميفين. أظهر استخدام التاموكسيفين بجرعة 10 مجم مرتين في اليوم لمدة 3 أشهر تحسنًا في تركيز النطاف وحركتها لدى 103 من الرجال الذين يعانون من قلة النطاف مجهول السبب مع T / E2 الطبيعي. إضافة الأناستروزول 1 مجم / يوم للرجال الذين يعانون من انخفاض T / E2 بعد العلاج باستخدام عقار التاموكسيفين أظهر تحسنًا في نتائج العلاج [67]. يستخدم عقار التاموكسيفين أيضًا لزيادة معدل إنتاج الحيوانات المنوية لدى الرجال الذين يعانون من NOA. قام Moein وآخرون بمعالجة 32 رجلاً مصابين بانعدام النطاف بعقار التاموكسيفين لمدة 3 أشهر. كان هناك عودة للنطاف في السائل المنوي لدى 6 مرضى.

أظهرت مشاركة عقار التاموكسيفين مع مضادات الأكسدة نتائج إيجابية. وأيضا المشاركة مع مساعد الأنزيم Q10 أظهر تحسنا في تركيز النطاف (p <0.05) والحركة والشكل (p <0.05) وذلك مقارنة بالعلاج الأحادي باستخدام التاموكسيفين. في دراسة

أخرى، أظهر العلاج المركب مع L- carnitine نتائج متفوقة مقارنةً بالعلاج الأحادي لدى 60 رجلاً يعانون من قلة النطاف مجهولة السبب (OAT) بعد 3 شهور من العلاج، أظهر العلاج المركب تحسن الضغط التأكسدي المنوي، انخفاض مستوى (malondialdehyde)، معالم السائل المنوي والتشوهات الهيكلية للنطاف ($p < 0.01$).

مثبطات الأروماتاز:

الأروماتاز هو إنزيم السيتوكروم p450 المسؤول عن تحويل التستوستيرون إلى استراديول وأندروستينديون للإسترون (الشكل 14.2). يمكن العثور على هذا الانزيم في أعضاء الذكور بما في ذلك الخصية، البروستات، الأنسجة الشحمية، العظام والدماغ. مثبطات الأروماتاز (AI) يخفض الإنتاج من الاستروجين محيطياً عن طريق تثبيط عكسي للإنزيمات المتشابهة isoenzymes 2A6 2g C19 من السيتوكروم p450. بما أن الاستراديول يرسل تلقيم راجع سلبي إلى ما تحت المهاد (الوطاء) والغدة النخامية، يسمح AI بنبضات GnRH أكبر مما يؤدي إلى الزيادة في إنتاج وإفراز هرمون FSH. هذا العمل يؤدي إلى زيادة تكوين النطاف داخل خلايا سيرتولي. على عكس سترات الكلوميفين، تسبب مثبطات الأروماتاز ارتفاع مستوى هرمون التستوستيرون بدون أن تؤثر على مستوى هرمون الاستروجين. لذلك، ينصح بشدة للرجال المصابين بالعقم مع انخفاض نسبة T/E2. من المعروف أن البدانة عند الذكور تسبب العديد من المشاكل الطبية، بما في ذلك العقم. البدانة تغيّر محور HPG مركزيًا ومحيطيًا، والتي يمكن أن تؤدي إلى قصور الغدد التناسلية، قصور الغدد التناسلية مفرط الاستروجين. اللبتين، وهو عامل مشتق من الأنسجة الشحمية، ينظم إنتاج هرمون التستوستيرون. ارتفاع مستوى اللبتين في الدم يعطل محور HPG مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج هرمون التستوستيرون من خلايا Leydig. يمكن أن تؤدي زيادة الأرمتة المحيطية لهرمون التستوستيرون إلى الإستروجين إلى تثبيط لاحق لمحور HPG أيضًا. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط البدانة بالإنتاج المُفرط لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تزيد من تفتيت الحمض النووي للنطاف. الارتباطات الأخرى للبدانة بالعقم عند الذكور تتضمن: ضعف الانتصاب المرتبط بالنفسية والتأثيرات الحرارية، وتوقف التنفس أثناء النوم، والعناصر الالتهابية والانسدادية من التهاب البربخ. يمكن أن تؤدي هذه إلى إفرازات مشوهة لموجهة الغدد التناسلية، تغيير معايير السائل المنوي، والأهم من ذلك،

تقليلها نسبة T / E2، والتي لوحظت بشكل متكرر عند الرجال الذين يعانون من البدانة المفرطة. أكثر مثبطات الأروماتاز AIs استعمالاً هي الأدوية غير الستيرويدية ليتروزول وأناستروزول.

يمكن أن ينتج ليتروزول مستويات طبيعية من هرمون التستوستيرون في الدم في الرجال الذين يعانون من البدانة المرضية مع قصور الغدد التناسلية. Loves et al. أوصت جرعة بدئية من ليتروزول <2.5 ملغ / قرص مرة واحدة في الأسبوع. Saylam et al. أجرت دراسة مستقبلية لـ 27 رجلاً يعانون من العقم مع 10> T / E2 الذين يتعاطون ليتروزول بجرعة اليومية 2.5مجم لمدة 6 أشهر لتحديد تأثيره على مشعر كتلة الجسم BMI، هرمونات المصل ومعايير السائل المنوي. لم يلاحظ أي تغيير كبير في مشعر كتلة الجسم قبل وبعد العلاج. مقارنة بالمستوى قبل العلاج، المستوى بعد العلاج أظهر تغيرات كبيرة في متوسط هرمون التستوستيرون في الدم (255 ± 23 نانوغرام / ديسيلتر مقابل 527 ± 74، p = 0.001)، مستوى الاستراديول في المصل E2 (25.93 ± 1.97 بيكوغرام / مل مقابل 14.68 ± 2.01، p = 0.001) T / E2 (8 ± 0.4g مقابل 39 ± 6.1، p = 0.001). بعد العلاج بالليتروزول، أظهر الرجال الذين يعانون من قلة النطاف تحسناً كبيراً في عدد النطاف المتحركة (p = 0.016)، الحركية (p = 0.017)، عدد النطاف (p = 0.03)، وحجم السائل المنوي (p = 0.031). على الجانب الآخر، فقد أظهر الذين يعانون من انعدام النطاف فقط اختلاف هام في حجم السائل المنوي (0.007). Cavallini وآخرون أجروا دراسة عشوائية على 46 رجلاً مع انعدام النطاف غير الانسدادي المعالجين بِ ليتروزول 2.5 ملغ / يوم لمدة 6 أشهر (n = 22) أو الغفل (placebo (n = 24.

أظهرت المجموعة المُعالجة زيادة هامة في تركيز النطاف، الحركية، FSH، LH، والتستوستيرون، مع ملاحظة انخفاض هام في استراديول. في تقرير حالة لمريض عقيم يبلغ من العمر 31 عاما رجل مع NOA، العلاج بِ اليتروزول لمدة 4 أشهر حوّل الخزعة الأولية من الخصية التي أظهرت نقصاً في النطاف إلى إنتاج طبيعي وفعّال للنطاف بتكرار الخزعات. هذا يدل على تحريض تكوين النطاف بِ الليتروزول. آثار جانبية طفيفة تم الإبلاغ عنها في الرجال الذين تناولوا ليتروزول. في دراسة واحدة، 2 فقط من اشتكى 27 رجلاً من صداع خفيف. لم يتسبب ذلك في توقفهم عن العلاج. في دراسة أخرى شملت 15 رجلاً يعانون من العقم، كانت الآثار الجانبية التي لوحظت هي الضعف العابر (n= 2)، والغثيان (n = 1)، والصداع الخفيف (n = 2). تمت دراسة استخدام أناستروزول على نطاق واسع للعلاج التجريبي لعقم الذكور. الجرعة

الأكثر شيوعًا هي 1 مجم / يوم. في دراسة أجريت على 86 رجل يعانون من نقص الأندروجين والخصوبة مع نسبة منخفضة من T / E2 عولجوا بالتناول اليومي من أناستروزول 1 مجم، Shoshany et al ذكرت أن 95.3 ٪ من الرجال قد انخفض استراديول المصل وزاد هرمون التستوستيرون في المصل في 3 أسابيع و4 أشهر من العلاج (P <0.001). وبالمثل، تم زيادة تركيز النطاف (P = 0.001) وإجمالي عدد النطاف المتحركة (P = 0.008) بشكل كبير. أظهر واحد وعشرون رجلاً قليل النطاف تحسنًا ملحوظًا في متوسط العدد الكلي للحركية (4.6 ± 1.3 مقابل 8 ± 3.4، P <0.01) مع زيادة مصاحبة في نسبة T / E2 بعد 4 أشهر من العلاج باستخدام عقار أناستروزول. Basar et al عالج 32 رجلاً بمستويات طبيعية من الغدد التناسلية والبرولاكتين ونسبة T / E2 <0.14 مع أناستروزول 1 مجم مرتين في اليوم لمدة شهرين. مقارنة بين المستويات قبل العلاج وبعد العلاج، كانت هناك زيادة كبيرة في متوسط هرمون التستوستيرون في الدم (من 4.1 ± 1.2 نانو غرام / مل إلى 6.9 ± 1.3 نانو غرام / مل، p <0.05) ومتوسط نسبة T / E2 في الدم (من 0.13 ± 0.03 إلى 0.22 ± 0.04، p<0.05). من ناحية أخرى، كان هناك انخفاض كبير في متوسط مستوى استراديول الدم (من 52.1 ± 9.4 بيكوغرام / مل إلى 31.7 ± 9.8 بيكوغرام / مل، p<0.05). أظهر 1 ملغ / يوم أناستروزول وهرمون التستولاكتون 100-200 ملغ / يوم تأثيرات مماثلة على معايير السائل المنوي والملامح الهرمونية لدى الرجال المصابين بالعقم مع انخفاض نسبة T / E2. في دراسة قام بها Raman et al في 25 رجلاً أخذوا أناستروزول، تم ملاحظة تحسن ملحوظ قبل وبعد العلاج في حجم السائل المنوي (2.9 مل مقابل 3.5 مل، P <0.05)، تركيز النطاف (5.5 مليون / مل مقابل 15.6 مليون / مل، P <0.001)، والحركية (P <0.005).

على الرغم من أن مجموعة التستولاكتون أظهرت نتائج أفضل لدى الرجال المصابين متلازمة كلاينفيلتر (KS) مقارنة بمجموعة أناستروزول. الرجال الذين يعانون من KS)) الذين يستجيبون للعلاج الطبي قد يكون لديهم فرصة جيدة لالعثور على النطاف. في دراسة أجريت على 68 رجلاً يعانون من nonmosaic KS، نتج عن العلاج بمثبطات الأروماتاز والعلاجات الطبية الأخرى قبل سحب النطاف مجهرياً من الخصية (TESE)، العثور على النطاف بنسبة 68٪ (SRR).

كان معدل العثور على النطاف (77٪ مقابل 55٪) أكثر وضوحًا إذا استجاب المريض للعلاج الطبي بهرمون تستوستيرون الناتج أكثر من 250

نانوغرام / ديسيلتر مقارنة بمستوى هرمون التستوستيرون المنخفض. في دراسة أخرى، تم علاج 10 مرضى مصابين بمتلازمة كلاينفيلتر باستخدام أناستروزول 1 ملغ / يوم لمدة 1-5 سنوات قبل سحب النطاف مجهرياً TESE. تم العثور على النطاف بنجاح في 7 مرضى بعد العلاج الطبي. أجرى Majzoub et al دراسة راجعة لـ 43 مريض يعانون من KS الذين خضعوا لاستخراج النطاف من أجل الحقن المجهري بالهيولى ICSI. في تحليل مجموعة فرعية للمرضى الذين خضعوا لسحب النطاف المجهري TESE، 6 من أصل 14 رجلاً تلقوا التحفيز الهرموني قبل الإجراء نجحوا في العثور على النطاف مقارنةً بأولئك الذين لم يتلقوا التحفيز الهرموني (p = 0.006). أظهر استخدام أناستروزول 1 ملغ يوميًا لمدة 6 أشهر قبل الجراحة ارتفاع معدل العثور على النطاف (27.8٪) مقارنة بأولئك الذين تلقوا علاجًا طبيًا آخر في مجموعة الاستئصال المجهري. أجريت دراسة مقارنة بين ليتروزول وأناستروزول. أجريت دراسة مستقبلية غير معشاة على 29 رجل مصاب بالعقم مع نسبة T / E2 في الدم أقل من 10 لمقارنة آثار تناول جرعة ليتروزول 2.5 مجم يومياً لمدة 6 أشهر (n = 15) وأناستروزول 1 مجم (n = 14). أظهرت كلا المجموعتين المعالجتين زيادات ذات دلالة إحصائية في متوسط هرمون التستوستيرون في الدم (P <0.001) ونسبة T / E2 (P <0.001) وانخفاض هام في متوسط مستويات استراديول في الدم (P <0.001). بالإضافة إلى تحسن الاختبارات الهرمونية، أظهر الرجال الذين تناولوا عقار أناستروزول تحسنًا مهماً إحصائياً في معايير السائل المنوي بما في ذلك حجم السائل المنوي (p <0.001)، وعدد النطاف (p <0.001)، والحركية (p <0.001).

أناستروزول آمن بشكل عام وجيد التحمل. عادة ما تكون الآثار الجانبية طفيفة ويتم اختبارها في وقت مبكر من العلاج. تهدأ هذه الآثار بعد التوقف عن تناول الدواء. في إحدى الدراسات التي أجريت على 140 رجلاً يعانون من نقص الخصوبة تناولوا أناستروزول 1 ملغ / يوم، أبلغ 7.4٪ من الرجال عن زيادة عابرة في اختبارات وظائف الكبد، بينما كان لدى أقل من 5٪ تغيرات في الرغبة الجنسية. أحد الآثار الجانبية الهامة لعلاج أناستروزول هو الخطر المحتمل لانخفاض كثافة العظام. في إحدى الدراسات، اشتكى رجلان من أصل 86 مصابين بنقص الأندروجين والخصوبة يتناولون أناستروزول 1 ملغ / يوم من آلام المفاصل وربما التهاب المفاصل. تُستخدم مثبطات الأروماتاز في الرجال الذين لديهم نشاط أروماتاز زائد الذي ينعكس بانخفاض هرمون

التستوستيرون في الدم وارتفاع مستويات الاستراديول (10< T / E2). على الرغم من أن استخدام أناستروزول 1 ملغ / يوم وليتروزول 2.5 ملغ / يوم يعتبران علاجاً طبياً لعقم الذكور دون الحاجة لتصريح، إلا أن هذه المثبطات تعمل على تحسين معايير السائل المنوي في قلة النطاف وحتى في NOA. وبالمثل، فإن دوره في الرجال المصابين بـ KS موثق جيداً. نادرا ما تحدث الآثار الجانبية بين الدراسات. على الرغم من التغييرات العابرة وغير المهمة سريريًا في اختبارات وظائف الكبد، لا يتم إجراء الفحوصات بشكل روتيني.

Gonadotropins:

دور gonadotropins في عقم الذكور مجهول السبب أقل تأكيداً مقارنة بإسهاماته في الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية بسبب قصور موجهات الأقناد. يُشار عادةً إلى العلاج بموجِهات الغدد التناسلية في علاج الرجال المصابين بالعقم والمصابين بقصور الغدد التناسلية. هذا يعيد تكوين النطاف الطبيعي مع التحسين اللاحق للنتائج الإنجابية. يشمل العلاج: العلاج الأحادي hCG أو العلاج المركب (hMGs البولية / المؤشب FSH).

نادراً ما تستخدم hCG لعلاج عقم الذكور مجهول السبب. معظم الدراسات في العلاج المركب. تم إجراء دراسة مزدوجة تعمية خاضعة للتحكم الوهمي بواسطة Knuth et al. في 39 رجل قليل النطاف تم علاجهم بـ 2500) hCG وحدة دولية مرتين في الأسبوع) بالإضافة إلى 150) hMG وحدة دولية ثلاث مرات في الأسبوع) أو وهمي لمدة 13 أسبوعًا. على الرغم من الإبلاغ عن حملتين لمجموعة العلاج، لم يلاحظ أي تغييرات في معايير السائل المنوي بين ذراعي العلاج. في دراسة أخرى، لوحظت زيادة في متوسط إجمالي عدد النطاف بمقدار 15.3 مليون / مل في 48 رجلاً يعانون من قلة النطاف طبيعية الموجهات مجهولة السبب عولجت بعلاج مركب من hCGg hMG لمدة 3 أشهر. بعد عام واحد من العلاج، تم الإبلاغ عن 10 حالات حمل. في دراسة احتمالية معشاة ذات شواهد لـ 129 رجلاً مع عدد النطاف <10 مليون / مل وحركية أمامية <25٪، تم اختيارهم عشوائيًا لـ 150 rFSH وحدة دولية (n= 65) أو مكملات الفيتامينات غير المضادة للأكسدة (n = 64)، على الرغم من انخفاض تفتيت الحمض النووي بشكل ملحوظ بعد العلاج بـ rFSH، لم يلاحظ أي تغيرات مهمة على معايير النطاف والملامح الهرمونية بين المجموعتين.

في التحليل الشمولي لست تجارب معشاة ذات شواهد مع 456 مشارك، أظهر استخدام gonadotropins زيادة في معدل الولادة الحية (27٪ مقابل 0٪) ومعدل الحمل التلقائي (16٪ مقابل 7٪) مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي. باستخدام حقن النطاف داخل الهيولى (33٪ مقابل 20٪) أو التلقيح داخل الرحم (11.8٪ مقابل 11.3٪)، لم يلاحظ أي فرق كبير في معدل الحمل بين مجموعتي العلاج.

الآثار الضارة المبلغ عنها على استخدام موجهات الأقناد قليلة. تم الإبلاغ عن مضض الثدي والتثدي الخفيف في دراسة قام بها Attia et al. يتم حلها عند التوقف عن تناول الأدوية. في دراسة أخرى، لم يُلاحظ أي آثار جانبية لدى 30 رجلاً مصابًا بالعقم طبيعي الغدد التناسلية يتناولون جرعات عالية من موجهات الأقناد. وفقًا لإرشادات العلاج الخاصة بالجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) لعقم الذكور مجهول السبب، لا توجد حتى الآن توصية واضحة لاستخدام موجهات الأقناد ومضادات الأستروجين في هذه المجموعة من المرضى.

العلاجات الهرمونية الأخرى :

هرمون النمو:

لا يقتصر تعبير هرمون النمو على الغدة النخامية فحسب، بل يتضمن أيضاً الأنسجة المنوية الأخرى، بما في ذلك الخصية. يُعتقد أنه يعمل على كل من التحكم المطلق والباراكرين في إنتاج النطاف. تم إجراء عدد قليل جداً من الدراسات حول استخدام هرمون النمو لعقم الرجال. في دراسة أجريت على النطاف، أدى استخدام هرمون النمو البقري المؤتلف 100 نانوغرام / مل وعامل النمو الشبيه بالأنسولين البشري المؤتلف 1- إلى استمرار الحركة في النطاف لمدة 24 ساعة. في دراسة رصدية مستقبلية، مفتوحة، غير عشوائية أجراها Kalra et al. في 14 رجلاً يعانون من قلة النطاف مع مظاهر هرمونية طبيعية، أدى العلاج لمدة 6 أشهر لهرمون النمو 1.5 وحدة دولية / يوم إلى تحسن ملحوظ في كل من عدد النطاف ($p = 0.05$) والحجم ($p < 0.01$). لم يلاحظ أي اختلاف كبير في حركة النطاف ($p > 0.05$). لوحظ تحسن ملحوظ في معايير السائل المنوي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج مما أدى إلى الحمل في ثلاثة مواضيع بعد عامٍ واحدٍ من العلاج.

علاج ضعف الغدة الدرقية:

من النادر جداً أن تكون الغدة الدرقية هي السبب الرئيسي لعقم الذكور. في دراسة أجريت على 292 رجل لتحديد مدى انتشار ضعف الغدة الدرقية، تم تحديد رجل واحد يعاني من ارتفاع هرمون الغدة الدرقية (TSH) ورجل آخر مصاب بداء هاشيموتو للغدة الدرقية في مجموعة أخرى من الرجال (n = 39) مع معايير السائل المنوي الطبيعية ومعايير السائل المنوي غير الطبيعية، على التوالي. تم التعرف أيضًا على اثني عشر رجلاً مصابين بداء هاشيموتو للغدة الدرقية في مجموعة أخرى من الرجال (ن = 253) مع معايير غير طبيعية للسائل المنوي. بناءً على هذه النتائج، لم يوص الباحثون بإجراء فحص روتيني للغدة الدرقية للرجال الذين يسعون لاستشارات الخصوبة. في دراسة أخرى، تم تحديد 3.7٪ فقط من المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري و7.4٪ يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السريري في التحليل المقطعي المستعرض لـ 172 رجلاً يبحثون عن رعاية طبية لخصوبة الزوجين. لم يتم إيجاد ارتباط بين وظائف الغدة الدرقية ومعايير السائل المنوي.

تتوفر دراسات محدودة حول التأثير المفيد لعلاج أمراض الغدة الدرقية لتحسين معايير السائل المنوي. Krassas et al، أجرى دراسة مستقبلية خاضعة للرقابة على 23 رجلاً مصابين بالتسمم الدرقي تم علاجهم بالميثيمازول وحده أو مع اليود و 15 رجلاً يتمتعون بصحة جيدة. بعد خمسة أشهر من إفراز الغدة الدرقية، كان متوسط الحركة أقل بشكل ملحوظ لدى الرجال المصابين بالتسمم الدرقي (28٪ مقابل 57٪، p <0.01)). لم تظهر معايير السائل المنوي الأخرى وعناصر البلازما المنوية (الفركتوز والزنك والمغنيسيوم) فرقاً معنوياً بين المجموعتين.

العلاج بالتستوستيرون الخارجي: الخطأ الكبير!

يتسبب التستوستيرون الخارجي في تثبيط التلقيم الراجع للغدة النخامية والإغلاق اللاحق لتصنيع التستوستيرون داخل الخلايا. على الرغم من تأثير استخدام التستوستيرون في النتائج الإنجابية، لا يزال العديد من الأطباء يصفون هذا الدواء معتقدين أنه علاج لعقم الذكور. تم إجراء مسح بواسطة Omisanjo et al. على 225 طبيبًا يصنفون من ممارسين عامين (n = 186) وأطباء نساء (n = 39) يحضرون دورة تعليم طبي مستمر منتظم في نيجيريا، و34.2 ٪ من المستجيبين وصفوا هرمون التستوستيرون الخارجي لعلاج عامل العقم عند الذكور.

كانت غالبيتهم من الممارسين العامين (66 = n). من بين أولئك الذين أعطوا هرمون التستوستيرون لهؤلاء المرضى، اعتقد 81.8٪ منهم أن هرمون التستوستيرون الخارجي يزيد من عدد النطاف. في تحليل لقاعدة بيانات تم جمعها مستقبليًا من 4400 رجل تم تقييم خصوبتهم في كندا، كان 1.3 ٪ يتناولون هرمون التستوستيرون في زيارتهم الأولية. تم استخدام الحقن العضلي لهرمون التستوستيرون (50-300 م) كل أسبوعين بواسطة 47.46٪ من الرجال المشمولين في هذه الدراسة. كانت غالبية الواصفين لهرمون التستوستيرون من أطباء الغدد الصماء (23.73٪)، يليهم الممارسون العامون (16.95٪) وأطباء المسالك البولية (15.25٪). أعطي 12٪ منهم هرمون التستوستيرون كعلاج للعقم. كان تسعة وثلاثون رجلاً يعانون من فقد النطاف عند قدومهم إلى العيادة. تم زيادة متوسط تركيز النطاف من 1 مليون / مل إلى 32 مليون / مل بعد التوقف عن هرمون التستوستيرون. ومع ذلك، استمرت حالة انعدام النطاف لدى 12 شخصًا لأكثر من 6 أشهر على الرغم من تكرار اختبار السائل المنوي. Kolettis et al استعرضت السجلات الطبية لعيادتين جامعيتين للخصوبة في أمريكا لتقديم علاج للعقم. من بين 1540 رجلاً، استخدم 110 رجلاً مكملات التستوستيرون قبل استشارتهم الأولى. تم وصف للغالبية منهم حقن التستوستيرون. كان 68 في المائة من الرجال يعانون من فقد النطاف. لوحظ تحسن كبير في متوسط تركيز النطاف (من 0 إلى 6.3 مليون / مل، (م 0.0001>بعد توقف هرمون التستوستيرون بمتابعة متوسطة تبلغ 4.5 أشهر. ظل ثمانية رجال يعانون من فقد النطاف على الرغم من إعطائهم علاجًا طبيًا للشفاء (كلوميفين سترات، hCG، ومزيج من سترات كلوميفين hCGو).

لا يحدث هذا فقط في المجتمع غير المتخصصين في أمراض المسالك البولية ولكن أيضًا في مجتمع المسالك البولية. في دراسة استقصائية شملت 387 عضوًا من أعضاء الجمعية الأمريكية للجراحة البولية، حوالي ثلثي المستجيبين للعلاج الطبي التجريبي وصف لهم العقاقير الأكثر شيوعًا من سترات الكلوميفين، hCGو، والأناستوزول. والمثير للدهشة أن 25٪ من المستجيبين وصف لهم مكملات التستوستيرون للرجال الذين يسعون إلى الحمل. يمكن ملاحظة عودة تكوين النطاف حتى بعد استخدام هرمون التستوستيرون بعد المعالجة بالعلاج المركب مع موجهات الأقناد. في دراسة أجريت على 49 رجلاً يعانون من فقد النطاف أو قلة النطاف الشديدة (<1 مليون / مل) أثناء تناول مكملات

التستوستيرون الخارجية، أظهر 95.9 ٪ من الرجال تحسناً في عدد النطاف (متوسط الكثافة 22.6 مليون / مل) بمتوسط 4.6 شهر لعودة تكوين النطاف باستخدام hCG 3000 وحدة دولية تحت الجلد كل يوم (بالاشتراك مع SERM أو AI أو rFSH). تم توثيق حمل واحد بعد علاج الغدد التناسلية. يجب على الأطباء توخي الحذر في وصف هرمون التستوستيرون الخارجي خاصة لأولئك الرجال الذين يرغبون في الخصوبة في المستقبل لأن هذا قد يؤدي إلى اختلال معايير السائل المنوي وما يتبع ذلك العقم الثانوي لفشل تكوين النطاف. يمكن أن يساعد العلاج الأحادي بموجهة الغدد التناسلية أو الدمج مع أدوية أخرى في استعادة عملية إنتاج النطاف لهؤلاء المرضى.

استنتاج:

من المهم أن نفهم تمامًا محور HPG لفهم العلاج الهرموني لعقم الذكور. الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الراغبين في الخصوبة يجب أن يأخذوا بعين الاعتبار استخدام موجهة الغدد التناسلية gonadotropin. يوصى بالعلاج باستخدام ناهض الدوبامين لتقليل مستويات البرولاكتين المرتفعة باستمرار وتقليص حجم الورم. SERM هو الدواء الأكثر استخدامًا للعلاج الطبي التجريبي لعقم الذكور مجهول السبب. على الرغم من الأدلة المتاحة فيما يتعلق باستخدامه، إلا أنه لا يزال يعتبر دواءً غير مصرّح به بسبب نقص الدراسات المنهجية عالية الجودة لإثبات فعاليته. يجب أن يكون مقدمو الرعاية الصحية على دراية كافية لتجنب وصف هرمون التستوستيرون الخارجي للرجال الذين يعانون من تحديات إنجابية.

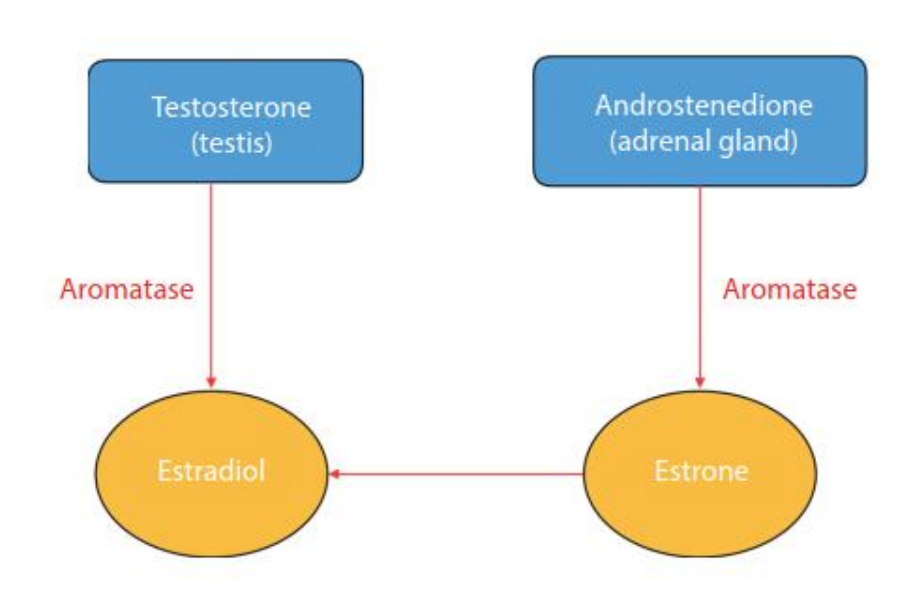


FIGURE 14.2 Action of aromatase enzyme.

15

نهج تدبير نمط الحياة في حالة عقم الذكور

Kristian Leisegang and Sulagna Dutta

مقدمة:

يمكن أن تتأثر احتمالات الخصوبة الذكرية بالعديد من العوامل، بعضها مؤكد وبعضها غير مفهوم جيداً وحتى غير معروف. يرتبط انخفاض جودة السائل المنوي في جميع أنحاء العالم على مدى العقود الماضية بزيادة اتباع أساليب الحياة الغير المواتية التي لها تأثير ضار على الخصوبة الذكرية [1]. وتشمل هذه المكونات البيئية، والمهنية، والغذائية، والترفيهية، والعادات، والتي تكون فيها مدة التعرض وشدته مهمة [2]. سواء كانت بشكل فردي أو في مجموعات، يبدو أن عوامل نمط الحياة هذه لها تأثير كبير في انخفاض القدرة التناسلية للذكور.

مع تدهور الصحة العامة للرجال في العقود الأخيرة، هناك ميل لدى الرجال لارتفاع معدلات المراضة والوفيات مقارنة بالإناث [3].

علاوة على ذلك، يمثل العقم عند الذكور 20٪ -30٪ من جميع حالات العقم [4]، حيث تظل نسبة كبيرة من الأسباب الكامنة غير مفسرة [5]. ومع ذلك، تشير الدلائل إلى أنه يمكن تحسين خصوبة الذكور من خلال التغييرات الملائمة في نمط الحياة [6]. تؤدي العادات الغذائية السيئة وأنماط الحياة الخاملة إلى انتشار السمنة، مما يتداخل بشكل مباشر وغير مباشر في الوظائف التناسلية الذكرية، متواسطاً بعدم الانتظام الغدي، والمناعي، الاستقلابي [7]. أدت الثقافة الحديثة التي تحركها التكنولوجيا إلى زيادة كبيرة في التعرض للإشعاع غير المؤين المرتبط بالهواتف المحمولة وأجهزة

الكمبيوتر المحمولة وشبكة Wi-Fi، مما يؤثر سلباً على البنية المجهرية للخصية والتنظيم الغدي وبالتالي تؤثر سلباً على تكوين النطاف [8]. يتفاقم هذا من خلال زيادة استخدام الإشعاع المؤين في الاستقصاءات والعلاجات الطبية [9]. نظراً لكون الخصيتين خارجيتين وسطحيتين، فهما أكثر عرضة للتلف الإشعاعي من الأنسجة الأخرى، كما أنهما حساستان للغاية للإشعاع المؤين [10].

زيادة درجة حرارة كيس الصفن والإجهاد الحراري للأعضاء التناسلية يؤثران بشكل أكبر على تكوين النطاف.

يحدث هذا بسبب السمنة، الاستخدام المفرط للابتوب، والتعرض للإشعاع، وكذلك بسبب الإجهاد الحراري المهني(على سبيل المثال، علماء الفلزات والسائقين والخبازين) [11]. إن الإلزام بالحفاظ على نمط حياة حديث سريع الخطى يؤدي إلى ضغوط جسدية ونفسية تؤثر على الصحة الإنجابية الطبيعية [12]. علاوة على ذلك، فإن القلق المتزايد من تعاطي المخدرات واستخدام العقاقير غير المشروعة يؤثر بشكل أكبر على الخصوبة الذكرية [13]. يؤدي التدخين، ومضغ التبغ، والإفراط في استهلاك الكحول، والحشيش، والعقاقير الترفيهية الأخرى إلى تدهور سريع في جودة الصحة وخصوبة الذكور [14].

سيناقش هذا الفصل تأثير عوامل نمط الحياة على العقم عند الذكور. يطرح هذا الفصل أيضاً تداخلات لتحسين عوامل نمط الحياة القابلة للتعديل التي تشكل جزءاً من استراتيجية إدارة شاملة ومتعددة العوامل لتقنيات الإخصاب الطبيعي والمساعد.

إدارة الوزن: العلاج الغذائي والنشاط البدني

ظهر انخفاض كبير في معايير خصوبة الذكور في العقود الأخيرة، لا سيما في البلدان الغربية والصناعية [15-17]. ويرتبط هذا ارتباطاً وثيقاً بتفشي جائحة السمنة الناتج عن سوء التغذية وأنماط الحياة التي تتسم بقلة الحركة [18]. وعلى سبيل الصدفة، تزايد معدل الإصابة بالسمنة وعقم الذكور في جميع أنحاء العالم بشكل متناسب [19].

السمنة: ازدياد السمنة الحشوية:

يتم تعريف السمنة طبياً على أنها مؤشر كتلة الجسم (BMI) أكبر من 30 كغ / م مربع. زيادة مؤشر كتلة الجسم، وخاصة السمنة الحشوية (البطنية) المتزايدة، ترتبط بالمراضة والوفيات المُحصاة (الجدول 15.1) [20].

وهذا يشمل زيادة خطر الإصابة بالعديد من الأمراض المزمنة غير السارية، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) والسكري من النمط 2 (T2DM)، والأورام الخبيثة المختلفة، والشيخوخة المتسارعة، والأمراض التنكسية العصبية بما في ذلك مرض ألزهايمر.

ترتبط السمنة أيضًا بالأمراض المصاحبة مثل اضطراب شحميات الدم وفرط ضغط الدم وارتفاع سكر الدم.

وذلك يكون متواسطاً بظاهرة معينة، بما في ذلك الالتهاب المزمن الجهازي، منخفض الدرجة، تحت السريري، الإجهاد التأكسدي (OS)، فرط أنسولين الدم، فرط ببتين الدم، وفي الذكور، قصور الغدد التناسلية. علاوة على ذلك، فإن السمنة هي حالة من السمية الدهنية تتميز بإصابة خلوية مزمنة وخلل في الأنسجة [23]. تم تلخيص هذا في الشكل 15.1 [21،22]. يؤدي تفاعل هذه الظواهر متعددة العوامل إلى الخلل الأساسي المعقد المرتبط بالمتلازمة الاستقلابية [21].

على الرغم من وجود بعض البيانات المتضاربة حول نقص الخصوبة الناجم عن السمنة، إلا أن نسبة كبيرة من الرجال الذين يخضعون للتقييم والعلاج يعانون من السمنة المفرطة [7].

ارتباط واضح على شكل J بين مؤشر كتلة الجسم والقدرة الإنجابية للذكور، مع انخفاض جودة السائل المنوي لدى الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة [25]. كما تم العثور على معدلات فقد النطاف وقلة النطاف في الذكور الذين يعانون من السمنة المفرطة أكبر مقارنة بأصحاب الوزن الطبيعي [26].

تشير التقديرات إلى أن هناك انخفاضًا بنسبة 12٪ في فرصة نجاح الحمل من قبل الشريك الذكر مقابل كل 3 كغ / م مربع زائدة في مؤشر كتلة الجسم [27].

ترتبط السمنة عموماً بانخفاض تركيز النطاف، وإجمالي عدد النطاف، والحركية، والحيوية، والتشكيل الطبيعي، والأهم من ذلك، سلامة الحمض النووي [7،26]. على الرغم من وجود بعض الدراسات المتضاربة، يبدو أن انخفاض كمون غشاء المتقدرات (MMP) وكمال الحمض النووي هو متغير ثابت في الذكور البدينين [26]. تم تلخيص هذه التغييرات في الشكل 15.1.

تعمل السمنة على تعديل النظام الغدي بشكل سلبي (الشكل 15.1).

وهذا يشمل انخفاض هرمون التستوستيرون (الكلي والحر)، والبروجسترون، والغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG)، مع زيادة هرمون الاستروجين والأنسولين واللبتين والبرولاكتين [28].

بالإضافة إلى ذلك، تشتمل الآليات الفيزيائية في الضعف التناسلي الذكري الناجم عن السمنة على ضعف الانتصاب وزيادة درجة حرارة كيس الصفن [7]. تعتبر السمنة عند الذكور أيضاً عامل خطورة في انخفاض معدلات المواليد الأحياء باستخدام تقنيات الإخصاب المساعد (ARTs) [29].

الأهم من ذلك، قد يكون للآباء البدينين تأثير ضار على النسل، بما في ذلك الاستقلاب والصحة الإنجابية، التي تنتقل من خلال تلف الحمض النووي والتعديلات فوق الجينية عبر جينوم النطاف [19]. على الرغم من أن نقص المغذيات الدقيقة (MNDS) يرتبط بشكل عام بنقص التغذية، فمن المفارقات أن زيادة السمنة الحشوية ترتبط بنقص المغذيات الدقيقة الهامة.

ويرجع ذلك إلى زيادة المتطلبات الاستقلابية للسمنة إلى جانب نقص المغذيات.

من الشائع نقص المغذيات الدقيقة التالية في السمنة، وهي: فيتامين D بنسبة (90٪)، السيلينيوم (58٪) ، فيتامين C بنسبة (45%)، الزنك (30٪) ، وفيتامين B1 بنسبة (29٪).

تشمل الأنواع الأخرى B-carotenes وحمض الفوليك وفيتامين E.

ترتبط هذه ال MNDs ارتباطاً وثيقاً بانخفاض الخصوبة عند الذكور بغض النظر عن الوزن، ويبدو أنها تتواسط بشكل كبير من خلال زيادة الإجهاد التأكسدي موضعياً وجهازياً [31].

لذلك، سوء التغذية بنقص الوزن أو زيادته المرتبط بزيادة أو نقص مؤشر كتلة الجسم هو اعتبار سريري حاسم في تقييم خصوبة الذكور. تشير البيانات التجريبية والمراقبة إلى أن فقدان الوزن يمكن أن يحسن جودة السائل المنوي الضعيفة لدى الذكور الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة [24].

يساعد النظام الغذائي وفقدان الوزن الناجم عن ممارسة الرياضة على تحسين معايير النطاف ونتائج الخصوبة الذكرية [32]. أظهر برنامج إنقاص الوزن لمدة 14 أسبوعاً لدى الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة تحسناً كبيراً في معايير النطاف المختلفة، بما في ذلك الحركة التقدمية، والحركية، والتشكل، وتجزؤ الحمض النووي، ولكن ليس تركيز النطاف [33].

في غياب تغير مؤشر كتلة الجسم، ارتبط خسارة البدانة البطنية بتحسن في تجزؤ الحمض النووي في مجموعة صغيرة من الذكور الذين يعانون من السمنة المفرطة، بوساطة تحسين معايير الإجهاد التأكسدي.

استناداً إلى الدليل البشري المحدود المتاح، يبدو أن فقدان الوزن يحسن

جودة السائل المنوي لدى الذكور الذين يعانون من السمنة المفرطة. علاوة على ذلك، في نماذج الفئران، يرتبط فقدان الوزن الأبوي بعد اتباع نظام غذائي غني بالدهون بتحسين الاستقلاب لدى الأب ويبدو أنه مرتبط بتحسين تطور الجنين، ونموه، والخصوبة، والمعايير الاستقلابية في النسل [35].

قد تكون جراحة علاج البدانة لإنقاص الوزن مفيدة للعديد من الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة والعقم [36]. على الرغم من أن جراحة علاج البدانة قد تحسن معايير الهرمون، إلا أن هناك القليل من الأدلة التي تشير إلى تحسن في معايير النطاف [36].

إضافة لذلك، تتطلب الفوائد المتوسطة والطويلة المدى مزيداً من التدقيق، فضلاً عن التأثير على خصوبة الذكور بسبب نقص المغذيات المصاحبة لها [37]. حالياً، تشير الأدلة أيضاً إلى أن جراحة البدانة قد تؤدي إلى تفاقم سود معايير النطاف لدى الذكور البدينين [25].

يحسن هرمون التستوستيرون الخارجي كخيار بديل للهرمونات عند الذكور البدينين العديد من عوامل الخطر البيوكيميائية، ومع ذلك، فمن المحتمل أن يقلل هذا من الخصوبة الذكرية. يمكن أن تكون مثبطات الأروماتاز خياراً أفضل للتحكم الهرموني الذي قد يحسن تكوين النطاف ونوعيتها، بوساطة تثبيط التستوستيرون إلى الإستروجين [38]. قد يقدم الميتفورمين أيضًا فائدة للذكور الذين يعانون من السمنة، خاصة إذا كان لديهم T2DM؛ ومع ذلك، فإن التأثيرات على تكاثر الذكور متضاربة ومتناقضة [39].

سوء المدخول الغذائي والعلاج التغذوي:

المدخول الغذائي الكافي والمناسب أمر بالغ الأهمية لتكوين النطاف والستيروئيدات [40-43].

الأهم من ذلك، ارتبطت النظم الغذائية الغربية الحديثة بانخفاض جودة السائل المنوي. يتميز هذا النظام الغذائي بكونه كثيف الطاقة وقليل المغذيات، مع نسبة عالية من السكر والكربوهيدرات المكررة الأخرى، والأطعمة المصنعة، والدهون غير المحببة، واللحوم الحمراء.

حددت مراجعة شاملة للأدبيات الطبية أن الخيارات الغذائية ذات الطابع الغربي مرتبطة بانخفاض جودة النطاف لدى الذكور ونتائج الخصوبة [40]. على وجه التحديد، فإن زيادة تناول الأطعمة والمشروبات المحلاة بالسكر، وإجمالي الدهون، والأحماض الدهنية المشبعة،

واللحوم الحمراء ، واللحوم المصنعة، والأطعمة التي تحتوي على الصويا، والكحول كلها عوامل تضر بخصوبة الذكور.

يزداد تدهور الحالة التغذوية بسبب انخفاض استهلاك الفواكه والخضروات والألياف الغذائية والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFAs ، خاصة الأوميغا 3 من الأسماك) ومضادات الأكسدة المختلفة والعوامل المساعدة ذات الصلة (مثل الفيتامينات A و C و D و E والفولات والسيلينيوم والزنك والليكوبين) التي تزيد من مخاطر العقم [40]. الأطعمة الضارة بخصوبة الذكور، إلى جانب الأطعمة المفيدة، في الشكل 15.2.

على الرغم من وجود ارتباطات واضحة بين المدخول الغذائي السيئ، وزيادة السمنة، والتعرض البيئي المرتبط بالعقم عند الذكور، لكن لا توجد حالياً إرشادات غذائية واضحة لتحسين جودة النطاف لدى الذكور [40 ، 41]. تشير الدلائل إلى أن نهج التغذية المتعددة هو أكثر فائدة لتقليل الوزن ومخاطر المصاحبات من مكمل غذائي واحد [41،43،44].

تتضمن التغذية المرتبطة بتحسين الوزن تناول كميات أكبر من الأطعمة الغنية بالأحماض الدهنية الأحادية المشبعة و PUFAs، وخاصة أوميغا 3 PUFAs ومضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة والمواد الكيميائية النباتية الأخرى (الشكل 15.2) [41،43].

يتم تحقيق ذلك من خلال نظام غذائي غني بالفواكه والخضروات والمأكولات البحرية والزيوت والمكسرات والبذور [41]. ترتبط الأنماط الغذائية للأطعمة الغنية بمضادات الأكسدة أيضًا بنتائج أفضل للخصوبة، وخاصة الغنية بالكاروتين B والفولات والفيتامينات C و D و E والسيلينيوم والزنك والليكوبين [43].

يؤدي الالتزام بهذه الحميات الصحية إلى تعديل معيار واحد على الأقل للنطاف بشكل إيجابي [41]. زيادة الالتزام بالنظام الغذائي المتوسطي يحسن معايير خصوبة الرجال [44].

الرجال الذين يلتزمون بشكل وثيق بالنظام الغذائي المتوسطي كانت لديهم معايير السائل المنوي أفضل بكثير لتركيز النطاف، العدد الإجمالي للنطاف، الحركية، الحركة التقدمية، ومورفولوجيا النطاف. أظهر الرجال في أدنى مستوى للخصوبة في MedDietScore (الأقل التزاماً) خطرًا متزايدًا بمقدار 2.6 ضعف لوجود معايير غير طبيعية للسائل المنوي مقارنةً بأولئك الأكثر التزاماً [44].

في النهج الغذائي المماثل لحمية البحر الأبيض المتوسط، كان الالتزام بالنظام الغذائي "العقلاني" مرتبطاً بشكل إيجابي أيضاً بجودة النطاف لدى

الشباب [45]. ومع ذلك، لم يظهر الشباب الذين يتبعون حمية غربية أي تأثير سلبي ملحوظ على معايير النطاف [45].

يهيمن تناول كميات كبيرة من الفواكه والخضروات والأسماك والحبوب الكاملة على النظام الغذائي المتوسطي والعقلاني، مما يرتبط أيضاً بارتفاع جودة السائل المنوي عبر نطاق مؤشر كتلة الجسم [41]. وجد التحليل التلوي لـ 8477 من الرجال الأصحاء و 1204 من الرجال المصابين بالعقم وجود ارتباط شامل بين الفواكه والخضروات والفيتامينات والأسماك مع معايير أفضل للسائل المنوي لدى الذكور [46].

ومن الأهمية بمكان بالنسبة لخصوبة الذكور وجودة المضغة والجنين والنسل، فقد ارتبط الالتزام بهذه الأنماط الغذائية أيضاً بانخفاض درجات تجزؤ الحمض النووي للنطاف [47].

ومع ذلك، لم يتم إثبات العلاقة السببية لهذه النتائج، وهناك حاجة إلى مزيد من البحوث السريرية حول تداخل العلاج الغذائي في عقم الذكور. حالياً، هناك قاعدة أدلة لتقديم المشورة الغذائية المناسبة واستثناءات محددة للمرضى الذكور المصابين بالعقم.

يجب تفضيل خيارات الأغذية الطبيعية وغير المصنعة والعضوية لتقليل استهلاك المواد المسببة للاضطراب الغدي من خلال الطعام حيث يتم استخدامها على نطاق واسع في الزراعة [42]. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الأدلة القائمة على الملاحظة والتجربة لبروتوكول علاج غذائي قوي قائم على الأدلة من أجل الممارسة السريرية [41].

تقييد السعرات الحرارية:

تقييد السعرات الحرارية (CR) هو خفض كبير في إجمالي الطاقة أو السعرات الحرارية دون التسبب في سوء التغذية و MNDs.

يرتبط CR بشكل إيجابي مع إطالة عمر البالغين، على الرغم من أن الآليات لا تزال غير مفهومة بشكل جيد [48].

يقلل CR من مخاطر الاضطرابات المرتبط بالعمر، بما في ذلك السمنة، والمتلازمة الاستقلابية، والأمراض المصاحبة ذات الصلة، والأورام الخبيثة، والتنكس العصبي، وهو حاليًا أفضل آلية معروفة لإطالة العمر الافتراضي [48 ، 49].

على الرغم من وجود نظريات متنافسة، فإن CR على الأقل تتواسط ذلك جزئياً من خلال زيادة التعبير عن إنزيم مضادات الأكسدة الذاتية (على سبيل المثال، ديسموتاز فائق الأكسيد [SOD1 و SOD2]) ، حيث ترتبط الشيخوخة عموماً بزيادة OS.

ترتبط الحالات طويلة العمر بإنتاج منخفض لأنواع الأكسجين التفاعلي المتقدري (ROS) وعدم التشبع الناتج عن الأكسدة للأحماض الدهنية في الأغشية الخلوية [50].

يعمل CR على خفض OS مما يؤدي إلى انخفاض الاضطرابات المرتبطة بالعمر، والتي يمكن القول أنها وسيط مهم في عقم الذكور [49،51].

تتضمن نتيجة تقليل OS من خلال CR تعديل التعبير الجيني، وتحسين موت الخلايا المبرمج، وتحسين إصلاح الحمض النووي، وتقليل معدل الاستقلاب الكلي، ودرجة حرارة الجسم الأساسية.

يتم الحصول على هذه الفوائد من خلال زيادة تحلل الدهون وتأخر التبدلات الاستقلابية والمناعية المرتبطة بالعمر [48 ، 49].

هناك ندرة في الدراسات التي تبحث في تأثير CR على التكاثر عبر الأنواع والأجناس.

تشير بعض الدراسات إلى وجود صلة محتملة بين زيادة العمر الافتراضي وانخفاض القدرة الإنجابية في البيئات الغذائية الفقيرة [48 ، 49].

ومع ذلك، يبدو أن هذا أكثر تعقيداً.

ظهرت فرضية أخرى مفادها أنه يمكن تحقيق زيادة العمر الافتراضي دون الإضرار بالوظيفة الإنجابية [48 ، 49].

في الدراسات التي أجريت على البالغين الصغار من قرود المكاك ريزوس التي خضعت لـ CR لمدة 5-7 سنوات، كان هناك تأثير سلبي ضئيل على التعبير الجيني للخصية، مع عدم وجود تأثير سلبي واضح على جودة النطاف ومستويات التستوسترون [52].

وقد تم تمديد هذا بشكل أكبر لإظهار عدم وجود انخفاض مرتبط بالعمر في نسخ إنزيم الأندروجين وتكوين الستيروئيد والتعبير الجيني المرتبط به.

في القرود كبيرة السن، أثر CR سلبياً فقط على الأنسجة التناسلية، حيث ظهر انخفاض طفيف في قطر النبيبات المنوية وارتفاع الخلية الظهارية المرتبط باستنفاد لخطوط الخلايا الإنتاشية [52].

الدراسات على البشر مطلوبة للتحقيق في تأثير CR على الجهاز التناسلي كمقايضة تطورية بين طول العمر والتكاثر.

على الرغم من أن فقدان الوزن والتعديل الغذائي المناسب له ما يبرره، ينصح بالحذر من CR في تدبير العقم عند الذكور مع قاعدة الأدلة الحالية.

التمرين والنشاط الرياضي المناسب:

قد يكون للأنشطة البدنية تأثير مفيد أو ضار على عقم الذكور، اعتماداً على النوع، والتكرار، والشدة، والمدة، والظروف البدنية الفردية. لا يزال الدليل القاطع القائم بين هذه العوامل المستقلة وخصوبة الرجل بعيد المنال [53].

ومع ذلك، تم التأكيد على أن الممارسة أو التدريب المكثف والشامل يرتبط بالعقم عند الذكور [54]. يمكن أن تؤدي التمارين المفرطة إلى تعديل توازن طاقة الجسم بشكل سلبي وتؤثر سلباً على التنظيم الوطائي للوظائف الإنجابية.

على وجه التحديد، يمكن لركوب الدراجات الهوائية لأكثر من خمس ساعات في الأسبوع أن يقلل بشكل كبير من تركيز النطاف، وإجمالي عددها ، وحركيتها [53،55]. من ناحية أخرى ، تساعد المستويات المنخفضة إلى المعتدلة من الأنشطة البدنية على زيادة القدرة على الإنجاب.

تظهر الدراسات بالفعل أن النشاط البدني المعتدل يؤدي إلى تركيز أفضل للنطاف، وإجمالي عددها، وحركيتها، وتشكلها، مقارنة بالرجال المشاركين في الرياضات التنافسية الشاقة أو الرياضيين النخبة.

أظهر الرجال النشطون بدنياً الذين يمارسون الرياضة لمدة ساعة واحدة ثلاث مرات في الأسبوع تحسناً في مستوى النطاف مقارنةً بالرجال الذين يمارسون تمارين رياضية متكررة وشاقة [54]. في دراسة أجريت في الجسم الحي على ذكور الفئران البدينة، تم إثبات أن النظام الغذائي المصحوب بالتمارين الرياضية المعتدلة يعزز حركية النطاف وكذلك تشكلها ويقلل كل من ROS المنوي وتلف الحمض النووي للنطاف [55].

تشير الأدبيات الطبية المتاحة إلى أنه على الرغم من أن الأنشطة البدنية المفرطة قد تعطل الوظائف التناسلية الذكرية، إلا أن التمارين الخفيفة إلى المعتدلة أو الأنشطة الرياضية أو الأنشطة البدنية الصحية الأخرى تزيد من خصوبة الذكور. ومع ذلك، فإن الوعي فيما يتعلق بآثار نظام التمرين المناسب والمعتدل له ما يبرره في تقييم وتدبير مرضى العقم عند الذكور.

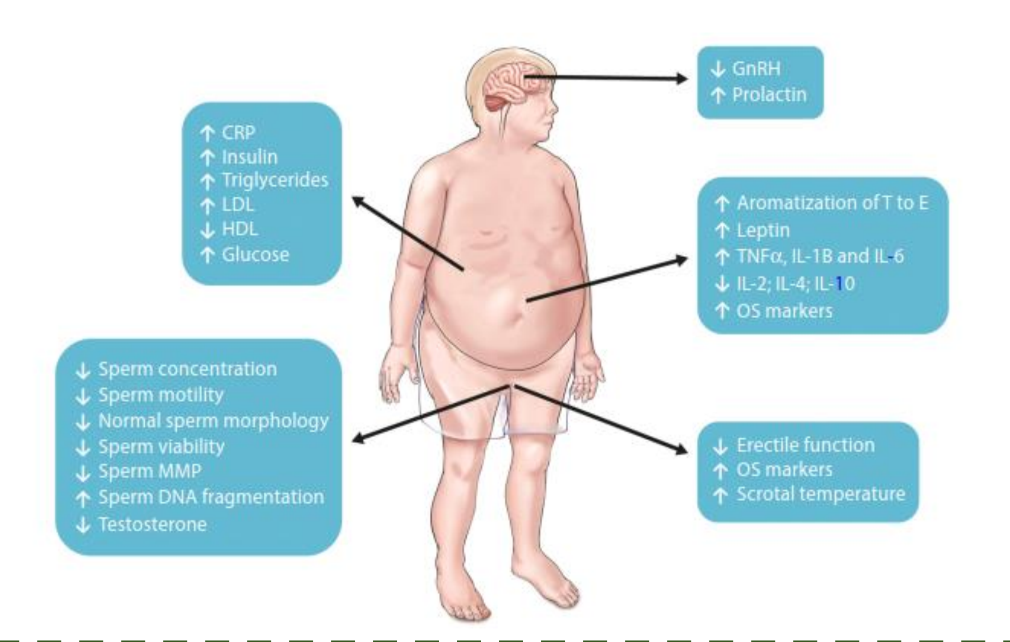
TABLE 15.1

Body Mass Index (BMI) Categories and Risk of Comorbidities

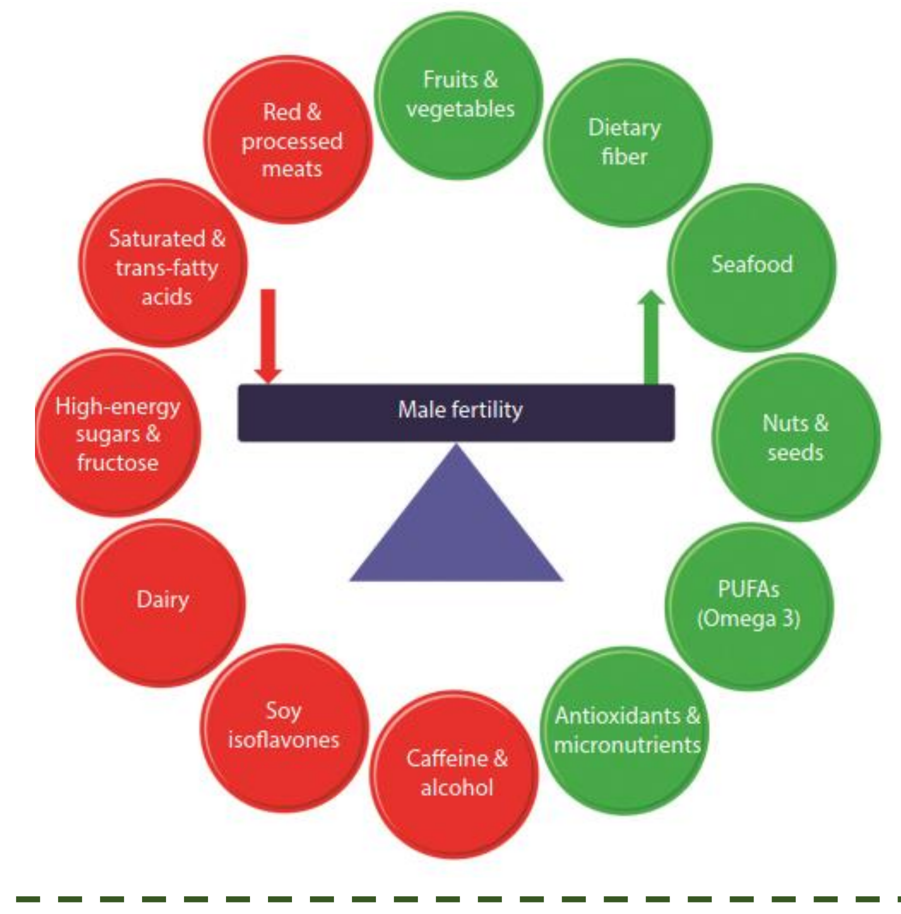
BMI	Category	Complication Risk	Complication
<18.5	Underweight	Increased	Immunodeficiency; infectious disease; malignancies
18.5–24.9	Optimal weight	Low	Uncommon
25.0–29.9	Overweight	Mild	CVD; T2DM; malignancies
30.0–34.9	Obesity (Class I)	Moderate	
35.0–39.9	Obesity (Class II)	Severe	
>40	Obesity (Class III)	Very Severe	

Source: Henkel, R. et al. *Oxidants, Antioxidants, and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction*, Academic Press, London, UK, 2018; Alberti, K et al., *Circulation*, 120, 1640–1645, 2009.

Abbreviations: NCCDs, noncommunicable chronic diseases; CVD, cardiovascular disease; T2DM, type 2 diabetes mellitus.



الشكل 15.1: ترتبط التغيرات التناسلية، والغدية، والمناعية، والاستقلابية في معايير مختلفة، بالسمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي لدى الذكور.



الشكل 15.2: الأطعمة أو المجموعات الغذائية التي تكون إيجابية (خضراء) وسلبية (حمراء) مرتبطة بمعايير النطاف الذكرية وإمكانيات الإنجاب. ارتبط استهلاك المزيد من الأطعمة في المجموعة الخضراء وتقليل استهلاك الأطعمة في المجموعة الحمراء بتحسين معايير الخصوبة.

الطب التكميلي والبديل (CAM):

المكملات الغذائية ومضادات الأكسدة:

تعتبر الحالة التغذوية والعادات الغذائية اعتبارات سريرية مهمة في عقم الذكور، ويمتد هذا ليشمل المغذيات الدقيقة [22].

تشمل المغذيات الدقيقة الأساسية لخصوبة الذكور السيلينيوم والزنك والمنغنيز والنحاس والحديد. ترتبط على وجه التحديد ببيولوجيا الأكسدة والإرجاع وOS، تتواسط هذه المغذيات الدقيقة نشاط مضادات الأكسدة الذاتية للغلوتاتيون بيروكسيداز (GPx) ، وعائلة SOD ، والكتلاز (CAT).

تشمل المغذيات الدقيقة الأخرى ذات الخصائص المضادة للأكسدة والمهمة لتكاثر الذكور B-carotenes والفيتامينات

C و E و L-carnitine و acetyl-carnitine. يساهم نقص (أو زيادة) هذه المغذيات الدقيقة في OS في عقم الذكور [22].

إن OS المستحث بالتغذية في سياق العقم عند الذكور والعلاقة بالسمنة إلى استطباب العلاج الغذائي والمكملات المختارة قصيرة الأمد بحث تكون هدفاً لنهج التدبير. تتضمن أنظمة الطبابة البديلة (CAM) استخدام العلاج الغذائي والمكملات والعلاج بالنباتات.

غالبية هذه الأساليب العلاجية للطبابة البديلة لها آليات علاجية متواسطة بفعالية مضادة للأكسدة [56]. ينبغي النظر في المشورة الغذائية عندما يكون هناك مؤشر أو دليل سريري على OS، الناجم عن عوامل نمط الحياة الضارة والتعرض للعوامل البيئية الضارة، وفي حالات مخاطر MND.

الهدف الرئيسي لتدبير المريض في هذا السياق هو تقليل OS عن طريق زيادة مضادات الأكسدة، مع الحفاظ على تركيز ROS الفزيولوجي المناسب للوظائف البيولوجية [57]. وذلك لمنع فرط ROS فوق المستويات الفزيولوجية من خلال توفير جزيئات أو عوامل مساعدة مضادة للأكسدة مناسبة (على سبيل المثال ، Zn و Cu) [58].

كانت هناك زيادة كبيرة في استخدام المكملات، على وجه التحديد "بدون وصفة طبية" ، في العقود الأخيرة.

تهيمن المنتجات الغنية بمضادات الأكسدة على هذه المكملات، بما في ذلك الفيتامينات والمعادن [59].

ومع ذلك، فإن الاستطبابات السريرية، والفعالية، والجرعة، وطول فترة العلاج تتطلب المزيد من الاستقصاء في العقم عند الذكور. على الرغم من أن الأدلة تشير إلى فائدة في عقم الذكور المرتبط بـ OS، إلا أنه يوجد حالياً إجماع سريري ضئيل على نوع وجرعة مكملات مضادات الأكسدة للذكور المصابين بالعقم [60 ، 61].

يمكن توفير مضادات الأكسدة الخارجية من خلال النصائح الغذائية المناسبة فيما يتعلق بالفواكه والخضروات الغنية بمضادات الأكسدة والمغذيات النباتية والمكملات الغذائية المحددة [59-61]. من المهم اعتبار أن مضادات الأكسدة هذه تحتاج إلى الوصول إلى تركيزات عالية في الجهاز التناسلي لتحسين تكوين النطاف [62].

تبين أن زيادة استهلاك المغذيات والمكملات القائمة على مضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة تقلل من تلف الحمض النووي للنطاف [63]. وهذا بدوره يحسن نتائج الإخصاب (بما في ذلك ART) ويقلل من مخاطر حدوث اختلاطات أثناء الحمل، والإجهاض

التلقائي أو المتكرر، وكذلك العيوب الوراثية في النسل. بالإضافة إلى ذلك، يحسن استهلاك مضادات الأكسدة نتائج الإخصاب المساعد بما يصل إلى أربعة أضعاف [63].

علاوة على ذلك، فإن مكملات مضادات الأكسدة تحسن النتائج التناسلية للذكور البدينين أو لديهم المتلازمة الاستقلابية. يبدو أن ذلك متعدد العوامل، ويحسن معايير النطاف (بما في ذلك تلف الحمض النووي) ، والتغيرات الداخلية الجهازية (على سبيل المثال ، قصور الغدد التناسلية وفرط أنسولين الدم)، والواسمات المناعية. تشمل مضادات الأكسدة الشائعة المستخدمة بمفردها أو مجتمعة، من أجل العقم المتعلق بـOS: فيتامين A (بيتا-كاروتين) ، فيتامينات B ، فيتامينات C و E ، كو أنزيم Q10 ، ل-كارنيتين ، ألفا حمض ليبوئيك، الغلوتاتيون ، N- أسيتيل سيستين، سيلينيوم، زنك، ونحاس [61].

ومن المهم أن نذكر أن التأثيرات المتوسطة والطويلة الأمد لمكملات مضادات الأكسدة غير معروفة جيداً، وكذلك الجرعة المثلى وأشكال المكملات [65]. ومع ذلك، فإن التجارب السريرية المعشاة ذات الشواهد مطلوبة لمزيد من التقييم لأي سلامة وفعالية لإضافات مضادات الأكسدة، خاصة الجرعة وطول فترة العلاج، لتطبيقها في العقم عند الذكور [63].

حالياً، تشير الدلائل بقوة إلى الفائدة السريرية للمكملات الغذائية للاستخدام على المدى القصير. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار أن أي علاج مضاد للأكسدة يعتمد على تقييم سريري شامل، بما في ذلك OS المنوي وتلف الحمض النووي. بالإضافة إلى ذلك، يجب التحقيق في عوامل الخطر البيئية والاجتماعية والمهنية لتكوين النطاف الأمثل وإنتاج السائل المنوي المرتبط بـ MNDs في مقابلة المريض. وهذا يشمل تحديد وتدبير الاضطرابات التغذوية [65].

العلاج بالنباتات:

العلاج بالنباتات، وهو استخدام المستخلصات العشبية (طب النبات للتطبيق العلاجي ط، يستفيد من المركبات الغذائية والطبية التي تعدل الأنشطة البيولوجية والفزيولوجية [66].

تعتمد نسبة كبيرة من سكان العالم على الأدوية التقليدية والعشبية، مع تشجيع منظمة الصحة العالمية للتحري عن الأدوية العشبية واستخدامها [67].

يوجد حالياً انتعاش في الاهتمام والبحث والتطبيق السريري للأعشاب

الطبية لتدبير المرضى واكتشاف الأدوية [66].

تم استخدام ودراسة العديد من النباتات المتعلقة بالاضطرابات التناسلية الذكري، بما في ذلك ضعف الرغبة الجنسية، وعدم القدرة على الانتصاب والقذف، والتناوب الهرموني، ومعايير النطاف. وتشمل هذه Panax ginseng ، و Panax quinquefo- lius ، و Lepidium meyenii ، و Astragalus Membranaceus ، و Asparagus racemous ، و Withania somnifera ، و Andrographis paniculata ، و Eurycoma longifolia ، و Acanthopanax senticosus [66،68].

ومع ذلك، مع انتشار زراعة الخلايا والدراسات الحيوانية، هناك ندرة في دراسات الجودة في البشر حول فعالية الأدوية العشبية في نتائج محددة.

تم تلخيص الدراسات المتاحة القائمة على التجارب البشرية في الجدول 15.2 [66]. توفر المغذيات النباتية جزيئات مختلفة تقدم خيارات علاجية من خلال فعالية مضادة للأكسدة وتتطلب مزيداً من الاستقصاء عن عقم الذكور المرتبط ب OS.

يمكن للنباتات الطبية التي تُظهر فائدة محتملة في خصوبة الذكور أن تتواسط ذلك من خلال تحسين معايير OS، لا سيما في السمنة، ومتلازمة الاستقلابية، و T2DM، والقيلة الدوالية، وغيرها من الأمراض المتواسطة ب OS.

وهذا يشمل الشاي الأخضر [78] (epigallocatechin gallate) والكركم [79] (curcumi- noids) وبذور العنب [80] (resveratrol). تكون هذه غنية بفعالية مضادات الأكسدة، بوساطة العديد من مركبات الفلافونويد والبوليفينول والكاتشين.

كما أنها توفر فوائد علاجية محتملة تنظيمية محتملة للمناعة و OS لعقم الذكور [51]. من الصعب إجراء استقصاء علمي مناسب في الأدوية العشبية التي يُنادى بها في التكاثر والعقم عند الذكور. تختلف هذه الدراسات عادةً في طرق الاستخراج والجرعات وطول الدراسات وزراعة الخلايا والنماذج الحيوانية المستخدمة وتصميم التجارب البشرية [65]. هناك ما يبرر الزيادة الكبيرة في الاهتمام البحثي بهذه الأعشاب واكتشاف الأدوية المحتملة لاستكشاف الاستطبابات التقليدية، وآليات العمل، وتطبيق المركبات العلاجية والتآزرية الجديدة.

الحد من تعاطي المواد الترويحية:

إن أضرار تدخين التبغ على الصحة العامة معترف بها عالمياً، مع وجود أدلة تشير إلى تأثير سلبي على خصوبة الذكور [81].

تعتبر منظمة الصحة العالمية أن أكثر من ثلث الذكور البالغين في العالم يدخنون حالياً [82]، مع مبادرة التحرر من التبغ (TFI) التي تهدف تحديداً إلى السيطرة على استخدام التبغ لصالح الصحة العامة [83]. تم التعرف على أكثر من 4700 مادة كيميائية، بما في ذلك المعادن الثقيلة، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، والمواد الكيميائية المسببة للطفرات في دخان التبغ [84].

هذه العوامل ضارة بمختلف معايير النطاف، بما في ذلك التركيز، والحركية، والحيوية، والتشكل الطبيعي [85،86]. من المرجح أن يتسبب التدخين في إحداث شذوذ في بنية النطاف، غالباً عن طريق توهان في الأنابيب الدقيقة المحورية ومنطقة الذيل [87،88].

قد يؤدي التدخين أيضاً إلى إضعاف السعة والتفاعلات الأكروسومية الحاسمة لانصهار البويضة [89،90]. يبدو أن ضعف خصوبة الذكور الناجم عن التدخين يتواسط ذلك من خلال زيادة OS، مما يؤدي إلى تعديلات وراثية وجينية، بما في ذلك ضعف تكاثف صبغيات النطاف، وتجزؤ الحمض النووي، واضطراب وظائف المتقدرات.

تتدهور جميع معايير الخصوبة الذكرية التقليدية لتكون متناسبة مع عدد ومدة السجائر التي يتم تدخينها في اليوم [14،91-93]. قد يؤدي نقص الأكسجة الناجم عن التدخين أيضاً إلى إعاقة تكوين النطاف، وتكون هذه التأثيرات أكثر حدة في مرضى دوالي الخصية [94].

يبدو أن التدخين ضار أيضاً بنشاط الكرياتينين كيناز في النطاف، مما يعيق توازن طاقتها وحركيتها [95]. كما يرتبط التدخين المزمن بزيادة الاستقلاب لهرمون التستوستيرون في الكبد بينما يتسبب في اختلال وظيفي في خلايا سيرتولي ولايديغ [96].

بالإضافة لذلك، تشير الدلائل المقنعة إلى أن الإقلاع عن التدخين يحسن مؤشرات الخصوبة للمدخنين على المدى الطويل [97،98]. استهلاك الكحول له أيضاً العديد من الآثار الضارة على الصحة الإنجابية للذكور، مثل اضطراب معايير النطاف، وانخفاض الرغبة الجنسية، وحتى تحريض ضمور الخصية. يرتبط الكحول أيضاً بتلف تشكل النطاف وحركيتها.

من النادر وجود عدد نطاف حية طبيعي في المني لدى الرجال المدمنين على

الكحول (12٪ فقط من الرجال في دراسة ما)، في حين أن معظم مدمني الكحول قد يحملون عدداً مسخياً أو قليلاً النطاف [99]. يجب التأكيد على الإقلاع عن التدخين وتقليل استهلاك الكحول بشكل كبير وتسهيل ذلك من خلال التثقيف والدعم والمراقبة.

يجب أن يشمل ذلك نهجاً وقائياً لتجنب التعرض لدخان التبغ واستهلاك الكحول من أجل الصحة العامة وتحسين القدرة الإنجابية.

TABLE 15.2

Randomized Clinical Trials on Human Subjects Using Herbal Medicines Indicated for Male Fertility

Latin Name	Dosage	Effect in Humans
Lepidium meyenii	1.5–3 g/day (4 months)	Increases sperm count and motility in healthy men; No effect on T, E, PRL, LH, FSH. [69]
	1.5–3 g/day (3 months)	Stimulates sexual desire. No effect on T or E. [69]
Eurycoma longifolia	300 mg/day	Increased semen volume, sperm motility, erectile function, and libido. [70]
	200 mg/day (1 month)	Improved Aging Male Symptoms score and testosterone in aging males with hypogonadism. [71]
Panax ginseng	1 g/day (3 months)	Improved erection in ED cohort. [72]
	1.8 g/day (2 months)	Improved erection in ED cohort. [73]
	1.8 g/day (3 months)	Improved erection in ED cohort. [74]
	1.58 g/day (9 days)	Decreases inactive spermatozoids in healthy males. [75]
Tribulus terrestris; Asparagus recemosus; Withania somnifera	Not Available (3 months)	Increases semen volume, count and motility in idiopathic infertile men. [76]
Mucuna pruriens	1.5–3 g/day (3 months)	Improves sperm count and motility, restores antioxidant parameters in infertile males; restored SOD, catalase, GSH and ascorbic acid in seminal plasma. [77]
Andrographis paniculata; Acanthopanax senticosus	1.58 g/day (9 days)	Increases in spermatozoids, the percentage of active spermatozoids, fertility indexes, decreases inactive spermatozoids in healthy males. [75]

Source: Nantia, E. et al., *Basic Clin. Androl.*, 19, 148, 2009.

Abbreviations: E, estradiol; ED, erectile dysfunction; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; T, testosterone.

الوعي والحد من المخاطر المهنية والبيئية:

التعرض المفرط للحرارة:

التنظيم الحراري الكافي داخل السبيل التناسلي الذكري أمر بالغ الأهمية بالنسبة لخصوبة الذكور.

تكون عملية تكوين النطاف حساسة لدرجة الحرارة، تتطلب درجة حرارة مثالية أقل بحوالي درجتين مئويتين من درجة حرارة الجسم [100]. ارتفاع درجة حرارة كيس الصفن يضعف تكوين النطاف من خلال الإجهاد الحراري للأعضاء التناسلية (GHS). يساهم GHS المستحث من خلال نمط الحياة والتعرضات المهنية في ضعف خصوبة الذكور، على الرغم من أن هذا يعتمد حالياً على أدلة منخفضة المستوى بشكل عام [100]. تتنوع المصادر المفترضة لـ GHS، والعديد منها لا يحتوي على أدلة مهمة.

حالياً، تشير الدلائل إلى أن زيادة مدة الجلوس أثناء العمل، والسائقين المحترفين لمسافات طويلة، وزيادة متوسط درجات الحرارة المحيطة أثناء النهار، والحمام الساخن، والملابس الداخلية الضيقة، وركوب الدراجات، تثير مخاوف تتعلق بالخصوبة عبر GHS.

تشمل الاعتبارات الأخرى عزل الأعضاء التناسلية أثناء النوم، والتعرض المهني للحرارة المفرطة (مثل الخبازين والحدادين)، والجلوس مع وضع أجهزة الكمبيوتر المحمولة أو الهواتف المحمولة على الحضن، والجلوس على أرضيات مُدفأة أو مقاعد السيارة، وتكرار جلسات الساونا.

ومع ذلك، هناك الكثير من التضاربات التي يجب مراعاتها في هذا السياق.

الاضطرابات السريرية الكامنة التي تزيد من درجة حرارة كيس الصفن وتحفز GHS تشمل دوالي الخصية، الخصية الهاجرة، وأمراض الحمى الحادة أو المزمنة [101]. الانخفاض الناجم عن GHS في تكوين النطاف متواسط بتحريض OS داخل الجهاز التناسلي والقذف، مع ضعف تكاثف الصبغيات، وزيادة خلل وظائف المتقدرات، وتجزؤ الحمض النووي، وموت الخلايا المبرمج في سياق انخفاض مضادات الأكسدة [100،101]. يبدو أن النطاف هي الأكثر عرضة للخطر في المرحلة السابقة لطور الانتصاف حيث يوجد عدم استقرار كبير في الصبغيات من خلال تعديلات الهيستون وفرط الأستلة.

هذا الصبغي غير المستقر هو الأكثر حساسية لزيادة الحرارة الجينية، مما يشير إلى تأثير سلبي على تكثيف الصبغيات وبالتالي سوء الإخصاب بالبويضة [102].

على الرغم من أن نمط الحياة والمخاطر المهنية قد ارتبطت بالعقم عند الذكور، فإن الدليل بشكل عام ضعيف نسبياً والمراقبة والدراسات التجريبية مطلوبة لفهم أي علاقة وآليات أساسية. ومع ذلك، فإن الأدلة الحالية تشير إلى أن اعتبارات التاريخ المهني ذات الصلة في خطة التدبير لمرضى العقم الذكور مطلوبة لتحليل وتخفيف آثار عوامل الخطر التي تزيد من درجة حرارة كيس الصفن.

الاضطرابات الغدية:

المواد المعطلة للغدد هي مواد كيميائية تتداخل مع الوظيفة التنموية والفزيولوجية الهرمونية الطبيعية عند تناول جرعات معينة منها في الأجنة أو الأطفال أو البالغين. على وجه التحديد، في تكاثر الذكور، تركز المواد المسببة لاضطرابات الغدد على المواد الكيميائية التي تشمل هرمون الاستروجين ورابطات مستقبلات هرمون الاستروجين ومضادات الأندروجين [83،93،94]. تتضمن المخاطر البيئية الهامة المرتبطة بالعقم عند الذكور تلك الغنية بالمواد الطبيعية والاصطناعية التي تسبب اضطراب الغدد [94].

تشتمل المركبات التي تحتوي على هذه الخصائص البيولوجية على المبيدات (على سبيل المثال ، الفوسفات العضوي ، والكلور العضوي ، ومبيدات الأعشاب ثنائية البيبيريدل) والملوثات الاصطناعية بما في ذلك بشكل بارز ثنائي الفينول أ (BPA) ، والديوكسينات ، والفثالات ، والمعادن السامة [93].

يكون التعرض عادةً من خلال نقل الأم أثناء نمو الجنين ومن خلال المصادر الغذائية في الغالب عند الأطفال والبالغين [93،94]. إن الإمدادات الغذائية هي وسيلة في النظام الغذائي الحديث للتعرض المفرط للمؤثرات الخارجية على الغدد الصماء.

وهي مشتقة بشكل خاص من منتجات الألبان واللحوم وفول الصويا [42]. تؤثر العوامل البيئية المسببة لاضطرابات الغدد الصماء ، وخاصة المبيدات الحشرية، سلباً على جودة السائل المنوي من خلال اضطراب الستيروئيدات، مما يؤدي إلى انخفاض القدرة على الإنجاب [103]. يرتبط استهلاك الفاكهة والخضروات التي تكون ملوثة ببقايا قليلة من مبيدات الآفات الزراعية مقارنة بوجود بقايا كثيرة، بتحسين جودة السائل المنوي [103]. على وجه التحديد، يؤثر الفوسفات العضوي، والكلور العضوي، ومبيدات الأعشاب ثنائية البيبيريديل، سلباً على تكوين النطاف عبر OS.

تشتمل عوامل اختلال الغدد الصماء الإضافية التي تحفز OS على BPA، والديوكسينات ، والفثالات [93].

بالإضافة لذلك، يبدو أن التعرض داخل الرحم للمواد التي تسبب اضطرابات الغدد الصماء يؤثر بشكل سلبي على تطور الأقناد الذكرية. تم إثبات ذلك بشكل أكبر من خلال النماذج القائمة على الملاحظة والتجربة للاضطرابات الإنجابية لدى البالغين، بما في ذلك انخفاض عدد النطاف مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الخصية والخصية الهاجرة [42]. كما ارتبطت التغيرات فوق الجينية بالتعرض الحملي للمركبات الاستروجينية [104].

الأشعة المؤينة:

في العقود الأخيرة، أصبح التعرض للإشعاع المؤين (IR) أكثر شيوعاً في الممارسة السريرية بسبب استخدام التصوير الشعاعي في الاستقصاء وعلاج السرطان بالأشعة. تقع الخصيتان خارجياً ، وبالتالي، فهي أكثر عرضة للضرر الناجم عن الإشعاع [10]. يبدو أن الخصيتين البشريتين أكثر حساسية، مع تعافٍ ضعيف لتكوين النطاف بعد العلاج الإشعاعي مقارنة بالقوارض بسبب توقف الخلايا الجذعية للنطاف عند نقطة التمايز [105].

على الرغم من أن الآلية الكامنة وراء هذا التوقف وأي تعافي لاحق لم يتم توثيقها جيداً، فقد وجد أنها توسطت من قبل العديد من العوامل، بما في ذلك وقت التشخيص، ومعايير السائل المنوي قبل العلاج، والجرعة، ومدة التعرض [106].

يجب تقديم المشورة للمرضى بشأن حفظ النطاف بالتبريد وخيارات الإخصاب المساعد قبل العلاج. للأشعة فوق البنفسجية الشمسية (UVR) تأثير كبير على جميع الكائنات الحية [107] حيث يؤدي التعرض للأشعة فوق البنفسجية B (UVB) إلى حدوث تلف على المستويين الجزيئي والخلوي، مثل الإنزيمات والأحماض النووية [108]. في العقود القليلة الماضية، زاد معدل التعرض البيئي والمهني للأشعة فوق البنفسجية ذات الطول الموجي المنخفض. تؤثر UVB بشكل خاص على غشاء الخلية، وتغير نفاذيته، وتؤدي إلى تلف الحمض النووي من خلال OS. وقد ثبت أن هذا التعرض له آثار ضارة على النطاف البشرية، وخاصة تحزؤ الحمض النووي عبر تكوين ROS.

الإشعاع غير المؤين:

يمكن أن يحدث التعرض للإشعاع غير المؤين من خلال الترددات الراديوية (RF) من عدة مصادر، بما في ذلك استخدام

الهواتف المحمولة وشبكات Wi-Fi والبلوتوث والسخانات ذات التردد العالي والعازل الكهربائي وهوائيات البث والرادارات النبضية عالية الطاقة. تتزايد المخاوف بشأن الآثار الخطرة المحتملة للموجات الكهرومغناطيسية (RF (EMW المنبعثة من هذه الأجهزة على صحة الإنسان. قد تؤدي هذه الإشعاعات إلى صعوبة في التركيز، والتعب ، والصداع [111]، وزيادة وقت رد الفعل [112] ، وتغيير في نمط مخطط كهربية الدماغ، واضطراب في النوم [113]. تؤثر RF أيضاً سلباً على جودة السائل المنوي لدى الرجال عن طريق تقليل حجم السائل المنوي ، وتركيز النطاف ، والقدرة على الحركة ، والحيوية ، وبالتالي إضعاف خصوبة الذكور [8]. تحدث هذه الآثار الضارة لRF على خصوبة الذكور من خلال آثارها الحرارية وغير الحرارية. نظراً لأن الخصية تعتمد بشكل أساسي على التوصيل السطحي بدلاً من تدفق الدم للتحكم في درجة الحرارة، فقد تمتص طاقة EMW أكثر من الأعضاء الأخرى. ينتج عن هذا ارتفاع في درجة حرارة الخصية و GHS، مما يضر بتكوين النطاف [114]. من خلال تأثيرها غير الحراري، تحفز RF الOS وتغير كمون غشاء الخلية.

يؤدي هذا في النهاية إلى تعطيل تكاثر الخلايا الإنتاشية ويزيد من موت الخلايا المبرمج [115].

قد يؤدي التعرض المتزايد لـ RF-EMW إلى تجزئة الحمض النووي للنطاف وتغيرات جينية. قد يتسبب التعرض المزمن لـ RF-EMW في اضطرابات في خلايا لايديغ، وبالتالي انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون الذي قد يكون له تأثير مباشر على الصيانة الثابتة لتكوين النطاف [115]. نظراً لأن جميع تأثيرات RF-EMW على تكاثر الذكور يتم الإبلاغ عنها بشكل متزايد، فإن زيادة الوعي العام والسريري أمر مضمون، مع مزيد من الاستقصاءات في الآليات والاستراتيجيات الوقائية.

تدبير التوتر النفسي:

التوتر النفسي، الذي يحدث بتواسط العوامل البيئية والمهنية والاجتماعية، هو مساهم رئيسي في العقم الذاتي عند الذكور ويرتبط بشكل إيجابي بخلل معايير السائل المنوي [116]. من منظور غدي، من المحتمل أن يؤدي التوتر النفسي إلى رفع هرمونات التوتر، والكورتيزول، والنورادرينالين [117]. يؤدي هذا أيضاً إلى تحفيز أنواع الأكسجين التفاعلية داخل الخلايا، مما يؤثر على البنى المجهرية الخلوية ويؤدي إلى استجابات التهابية [117].

قد يؤثر هذا أيضاً بشكل مباشر على الوظائف الإنجابية للذكور من خلال عمل الغلوكوكورتيكوئيد المعدل على

خلايا لايديغ [11]، وكبت تصنيع الأندروجين، وتحريض موت الخلايا المبرمج لخلايا لايديغ [11،57،118]. تخليق الغلوكوكورتيكوئيد بواسطة B-hydroxysteroid dehydrogenase 11 (11BHSD)) يثبط فعالية إنزيم تصنيع الستيروئيد مما يؤدي إلى كبت وظائف خلايا لايديغ [119].

مثل هذه الزيادة التي يسببها التوتر في مستويات الغلوكورتيكوئيد قد تخفض مستويات هرمون التستوستيرون دون التأثير على مستويات LH، بينما في التوتر المزمن، يكون الانخفاض واضحًا في كل من مستويات موجهة الغدد التناسلية و GnRH . من الواضح أن هناك حاجة إلى زيادة كبيرة في الأبحاث التي تركز على آليات العقم النفسي المرتبط بالتوتر عند الذكور. علاوة على ذلك، فإن تأثير تقنيات وطرق التخلص من التوتر بما في ذلك العلاج السلوكي المعرفي والوعي في هذا السياق يتطلب الاستقصاء.

بناءً على الأدلة المحدودة المتاحة، فإن التقييم السريري للضغط النفسي في تقييم وتدبير العقم عند الذكور له ما يبرره.

الخلاصة:

ترتبط تحديات نمط الحياة الحديثة المختلفة بشكل متزايد بتأثير ضار على خصوبة الذكور. وذلك يشمل سوء التغذية ونمط الحياة المستقرة، والسمنة والأمراض المصاحبة الاستقلابية ذات الصلة، والتمارين الرياضية المفرطة أو غير المناسبة، والمواد المسببة للاضطرابات الغدية، واستهلاك الكحول والتبغ، والتعرض المفرط للحرارة، والإشعاع المرتبط بالاتصالات الحديثة، وحتى التوتر النفسي. يتم التواسط في ذلك بشكل عام من خلال زيادة OS، على الرغم من أن هناك ما يبرر زيادة الاستثمار بشكل كبير في الآليات والاستراتيجيات والأهداف العلاجية المحتملة. مقابلة سريرية مناسبة واستقصاءات كيميائية حيوية ذات صلة بتعرضات نمط الحياة هذه مهمة في الممارسة السريرية وتدبير العقم عند الذكور. يجب مراعاة العلاج الغذائي القائم على الأدلة ونظام التمارين، والمكملات المناسبة والعلاج بالنباتات، وتجنب عوامل خطر GHS، والكحول، والتبغ، لتحسين خصوبة الذكور.

15

نهج تدبير نمط الحياة في حالة عقم الذكور

16 تقنيات التدبير الجراحي للعقم عند الذكور

Kevin C. Lewis, Scott Lundy, and Sarah Vij

مقدمة:

يعتبر التدبير الجراحي للعقم عند الذكور مجالاً سريع التقدم مع العديد من التطورات الأخيرة في التقنيات والتطبيقات الجراحية. يقدم هذا الفصل نظرة عامة عن الإجراء المعاصر والتدبير الجراحي لمرضى العقم الذكور. معلومات مفصلة عن العمل التشخيصي، المسببات، والتدبير الغير جراحي خارج نطاق هذا الفصل.

يعرف العقم بأنه عدم القدرة على إنجاز حمل بعد 12 شهر من الجماع الغير محمي. تقريباً 15% من محاولات الأزواج للحمل غير ناجحة في السنة الأولى، مع مسؤولية للعنصر الذكوري بمفرده في 20% من الحالات والمشاركة مع العامل الأنثوي في 30%-40% من الحالات. يشار إلى تشخيص عقم العنصر الذكري في تقريباً جميع الأزواج الذين يعانون من العقم، ويحدد العلاج غالباً للرجال الذين وجد لديهم شذوذ في اختبار تحليل السائل المنوي (SA).

الإجراءات التشخيصية:

الأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم :Transrectal Ultrasound

على الرغم من أن دور التصوير الشعاعي لتشخيص عقم الذكور يبقى محدوداً نوعاً ما، فإن الأمواج فوق الصوتية هي الطريقة الاختيارية للوصول للسبيل التناسلي الذكري. الأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) هي تقنية مفيدة في تصوير

الحويصلان المنويان (SVs)، البروستات، والقنوات الدافقة لتقييم عمليات الانسداد. يمكن أن يستخدم TRUS لتقييم كيسات القناة الدافقة أو التكلسات أو الكيسات البروستاتية أو توسع الحويصل المنوي.

يشار إلى TURS في مرضى فقد النطاف منخفض الحجم والخصى طبيعية أو متضخمة، متماشي مع فقد النطاف الانسدادي Obstructive azoospermia (OA الشكل 16.1). Engin et al ذكر معدل تشخيصي 75% من مرضى فقد النطاف منخفض الحجم يجرون TRUS. بدلاً من ذلك، فإن قلة النطاف منخفض الحجم قد يُظهِر انسداد قناة دافقة جزئي Ejaculatory duct obstruction (EDO). ويوجد مؤشرات نسبية أخرى (القذف المؤلم، إحليل تحتي شديد، انعدام القذف، دموية النطاف، الخ).

ويجب أن يتم تقييمها في السياق السريري لكل مريض.

التصوير بالرنين المغناطيسي MRI:

تصوير الرنين المغناطيسي MRI يمكن أن يكون أداة مفيدة في تقييم القنوات الدافقة والحويصلين المنويين SVs. Engin et al وجد أن MRI الحوضي مع التفاف ضمن المستقيم كان مشخصاً للانسداد في 61% من الرجال الذين يعانون من فقد النطاف. وأظهرت دراسة لاحقة موجودات EDO على MRI ل 18 مريض تم تأكيدها أثناء الجراحة، ويتضمن توسع القناة الدافقة أحادي أو ثنائي الجانب، كيسات القناة الدافقة، وكيسات قناة مولر. وفقاً للتكلفة، السهولة، والأفضلية التشخيصية ل TRUS في هؤلاء المرضى، يجب الأخذ بعين الاعتبار الأمواج فوق الصوتية كطريقة للتشخيص المبدئي ل EDO المشتبه به أو إمراضية SV. في هذه الحالة يجب أن يبقى MRI للمرضى المشتبهين بانسداد أو TRUS غير مشخص أو لسيناريوهات سريرية غير شائعة أخرى.

تصوير الأسهر Vasography:

تصوير الأسهر هو إجراء تشخيصي يستخدم لتأكيد سالكية الأسهر والقناة الدافقة ولتحديد مكان الآفة الانسدادية للتخطيط أثناء الجراحة. يمكن أن يستخدم تصوير الأسهر للتخطيط الجراحي ويُؤدّى في وقت فحص الصفن لتشخيص الانسداد لترقب إعادة البناء. تصوير الأسهر إجراء باضع ويحمل مخاطر إضافية (مثال، تشكل تضيق من جديد de novo) ولا يجب أن يتم إجراءه بشكل روتيني.

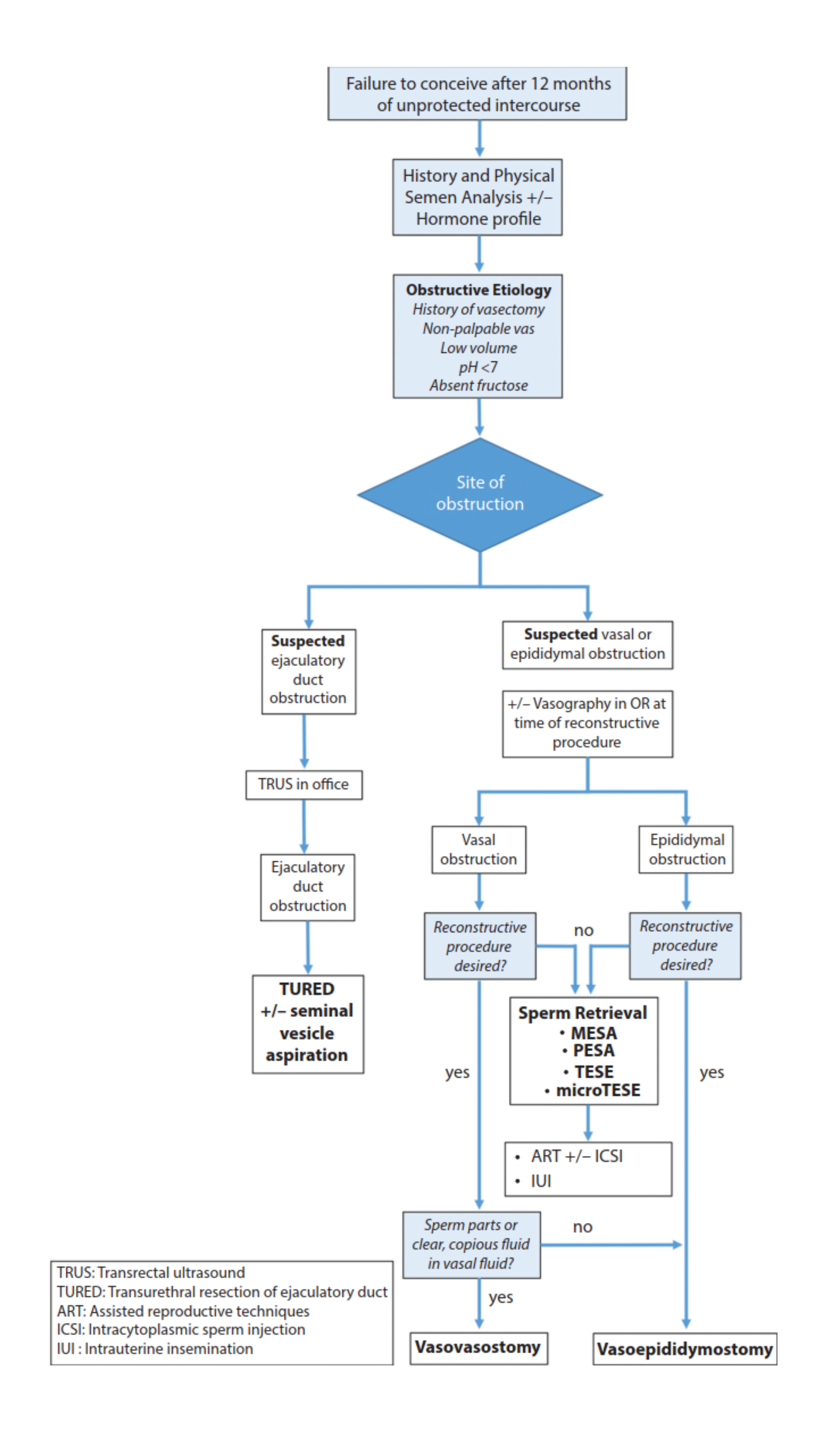
تصوير الأسهر يمكن أن يؤخذ بعين الاعتبار إذا كان لدى المريض المعايير الثلاثة التالية:

(1) أسهر واحد صريح على الأقل، (2) حجم منخفض في تحليل السائل المنوي((SA، 3)) تكوين حيوانات منوية كافية (اعتماداً على القصة أو خزعة الخصية) مع الرغبة في تأسيس أو إعادة تأسيس أبوية طبيعية. بالإضافة لهذه المعايير، تصوير الأسهر يجب أن يتم استخدامه فقط في حالة اشتباه انسداد في مستوى الأسهر، البربخ، أو القناة الدافقة، وتحديد الآفة سيغير التدبير الجراحي.

يُجرَى تصوير الأسهر بحقن مادة ظليلة، محلول ملحي نظامي، أو الممدد القرمزي النيلي داخل لمعة الأسهر البطني تحت الرؤية المباشرة. يجب أن يتم فحص السائل من لمعة نهاية الخصية مجهرياً من أجل الحيوانات المنوية المراد منها تأكيد الصلاحية والحفظ بالتبريد لأي سائل منوي قابل للتطبيق في الإخصاب داخل المختبر(In vitro fertilization (IVF أو حقن النطاف داخل الهيولى Intracytoplasmic sperm injection (ICSDI)). الخياطة بخيط 0-2 نايلون وحيد النسيلة ضمن الأسهر يمكن أن تستخدم أيضاً كتقنية مساعدة في تحديد مكان الانسداد. إذا تم إجراء مفاغرة أسهرية أسهرية أو مفاغرة أسهرية بربخية، سيقطع الأسهر بشكل كامل في نفس المكان، من ناحية أخرى يكون مغلق في نمط الجراحة المجهرية القياسية.

معدلات المضاعفات لتصوير الأسهر لم تكن موصوفة بشكل جيد في البشر. يعتقد أن القيود تكون بسبب التضيق في مواقع الوخز المتعددة، بالإضافة للالتهاب من بعض الأصبغة العضوية والمواد الظليلة غير المنحلة بالماء.

أظهرت النماذج الحيوانية احتمالية تضيق الأسهر بعد تصوير الأسهر لكن البيانات السريرية بشأن ذلك لا تزال ضئيلة. نظراً لعدم وجود قوة في المعلومات السريرية بخصوص الآثار الجانبية، يستخدم الأجراء باعتدال وفقط عندما تكون النتيجة ستغير التدبير.



الشكل 16.1: التدبير الجراحي لفقد النطاف الانسدادي.

خزعة الخصية Testicular Biopsy:

خزعة الخصية نادراً ما تكون ضرورية في التشخيص الأولي للعقم لكن يمكن أحياناً أن تستخدم للتفريق بين فقد النطاف الانسدادي (OA) وفقد النطاف الغير انسدادي (NOA) عندما يكون التشخيص مبهم (الشكل 16.1). يمكن للخزعة أن تكون مفيدة في الرجال مع فحص فيزيائي طبيعي، يتضمن الحجم والصلابة للخصيتين، أسهرين مجسوسين من الجانبين، اختبار أضداد الحيوانات المنوية سلبي، والهرمون المنمي للجريب طبيعي (FSH). في NOA، إنتاج الحيوانات المنوية يمكن أن يكون مركزي لذا فإن الخزعة دون حيوانات منوية لا ينبغي أن تمنع متابعة التشخيصات الإضافية والعلاج.

يمكن أن تكون خزعة الخصية الحديثة مشخصة ومعالجة. يمكن لعينات الخزعة أن تعطي معلومات إنذارية قيمة للتشخيص، والتي تختلف في معدلات استرجاع المني.

من ناحية أخرى، يمكن أن يتم عزل الحيوانات المنوية من الخزع الخصوية وتستخدم للإخصاب في ICSI. التوصيات الحالية استخراج الحيوانات المنوية عن طريق التسليخ المجهري للخصية microdissection testicular sperm (extraction (MTESE لأجل أخذ الخزع المتعددة من الخصيتين وأي مني موجود يجب أن يتم حفظه بالتبريد. اختلاطات خزعة الخصية نادرة وتتضمن الورم الدموي، الإنتان، الضرر لمزود الدم للخصى، والخزعة غير المقصودة من البربخ.

التدبير الجراحي:

مفاغرة أسهرية أسهرية vasovasostmy:

المقدمة والاستطبابات:

أجريت أول مجازة أسهرية أسهرية ناجحة (VV) في كائن حي من قبل ويليام كينبي William c.Cuinby في 1919. بعد 11 سنة من إجراء الدكتور إدوارد مارتين في جامعة بنسلفانيا لأول مفاغرة أسهرية بربخية (VE) vasoepididymostomy لرجل تطور لديه انسداد بربخ بسبب التهاب البربخ. تطورت (VV) بشكل ملحوظ منذ بداية هذا العمل، أبرزها في بداية تقنية الجراحة المجهرية في 1977. تكون انسدادات الأسهر في أغلبها نتيجة لجراحة أسهر سابقة، وتقترح البيانات الوبائية أنه حتى 6% من الرجال الذين يجرون قطع الأسهر سيواجهون قطع أسهر انعكاسي. الإصابة الرضية للأسهر نادرة. وإصابة الأسهر علاجية

المنشأ تكون على حساب 7% من انسدادات الأسهر. بالإضافة للعقم، يمكن أن تكون المفاغرة الأسهرية الأسهرية مهمة لدى مرضى معينين مع متلازمة ألم ما بعد قطع الأسهر عندما تفشل التدابير المحافظة الأخرى. الألم الصفني المزمن اختلاط نادر لجراحة قطع الأسهر، ويحدث تقريباً في1%-2% من المرضى، تبقى الآلية المسببة مفهومة بشكل ضئيل. المرضى الذين يعانون من ألم مستمر بالرغم من العلاج المحافظ يمكن أن يجروا جراحة تالية، تتضمن استئصال البربخ، قطع الأسهر مفتوح النهاية أو المفاغرة الأسهرية الأسهرية٧٧ . أظهرت بيانات منشورة عن هذه العمليات على الألم بعد قطع الأسهر أن 50%-100% من المرضى ذكروا غياب كامل في ألمهم بعد إجراء ٧٧. ومع ذلك، المعلومات حول إعادة الجراحة لمتلازمة ألم ما بعد قطع الأسهر ليست قوية وتعتمد بشكل أساسي على سلسلة وحيدة المركز، ويجب على المرضى أن يأخذوا الاستشارة بشكل مناسب.

اختبار ما قبل الجراحة Preoperative Testing:

في المرضى السليمين مع خصوبة مؤكدة مسبقاً لا حاجة لاختبار ما قبل الجراحة، ويجب أن يركز الفحص الفيزيائي الدقيق على تقييم الامتلاء البربخي، طول البقايا الخصوية الأسهرية ووجود الورم الحبيبي للحيوانات المنوية لمساعدة المريض في الاستشارة الدقيقة فيما يتعلق بمعدلات نجاح المفاغرة الأسهرية الأسهرية. يجب أن تؤكد على الفاصل الزمني للانسداد كمتنبئ أولي لصلاحية ما بعد الجراحة.

بدون خصوبة موثقة سابقاً، اختبار ما قبل الجراحة يتراوح حول الوسط ويجب أن يتماشى مع الهدف من تحديد الأسباب الإضافية للعقم. يجب لتشخيص الذكر أن يكون مكتمل ومترافق مع تقييم الخصوبة للشريكة عند الضرورة.

الإجراء:

يمكن إجراء ٧٧ مع أو بدون منظار مجهري جراحي، ذُكرَت معدلات صلاحية في دراسات صغيرة عن عمليات ٧٧ غير معقدة أنها متشابهة في التقنيات المجهرية و العيانية، مع زيادة طفيفة في معدل الصلاحية في المجهرية. مع ذلك، المقاربة المجهرية تقدم ميزة مهمة في تطبيق مفاغرة ٧٧ في الأسهر المعقد أو مفاغرة ٧٤ عند الحاجة.

تجرى غالبية عمليات ٧٧ في الولايات المتحدة بواسطة المجهر الجراحي، وأوصى الباحثون بضرورة استخدام المجهر لكل عمليات قطع الأسهر الانعكاسية حيثما أمكن ذلك.

تُجرى عمليات إصلاح قطع الأسهر عادةً من خلال شق كيس الصفن العالي في تشوهات الأسهر، أو عن طريق شق إربي في حالة الاشتباه بوجود آفة بعيدة. يختلف قرار استخراج الخصية باختلاف الجراح؛ يقوم البعض باستخراج الخصية بشكل روتيني في جميع عمليات مفاغرة الأسهر [43]. في مركزنا، يقوم الجراحون باستخراج الخصية فقط إذا كانت فترة الانسداد أكثر من 10 سنوات أو إذا كان عيب القناة الدافقة طويلاً جداً.

تتمثل ممارستنا بعد ذلك في وضع خيوط التثبيت وعزل الأسهر مع التركيز على تحديد الوصل بين الأسهر السليم والمسدود. ثم نقوم بربط السويقة المحيطة في هذا الموقع. بمجرد عزل الأسهر، يتم استئصال الجزء التالف حتى ظهور طبقة عضلية سليمة ووضوح اللمعة. يجب فحص سائل القناة الدافقة بحثًا عن النطاف المتحركة وحفظها بالتبريد في حال الرغبة في ذلك (الشكل 16.2). التقنيات الرئيسية المستخدمة حاليًا في المفاغرة هي مفاغرة ذات طبقتين، مفاغرة بطبقة واحدة معدلة، وطريقة القطب المجهرية متعددة الطبقات. تستخدم المفاغرة القياسية ذات الطبقتين خيوط نايلون 10-0 لإعادة تقريب الغشاء المخاطي وخيوط نايلون 9-0 لإغلاق الطبقات العضلية المصلية [28]. حافظ هذا النهج على معدلات سالكية وحمل ممتازة [36،44] (الشكل 16.3).

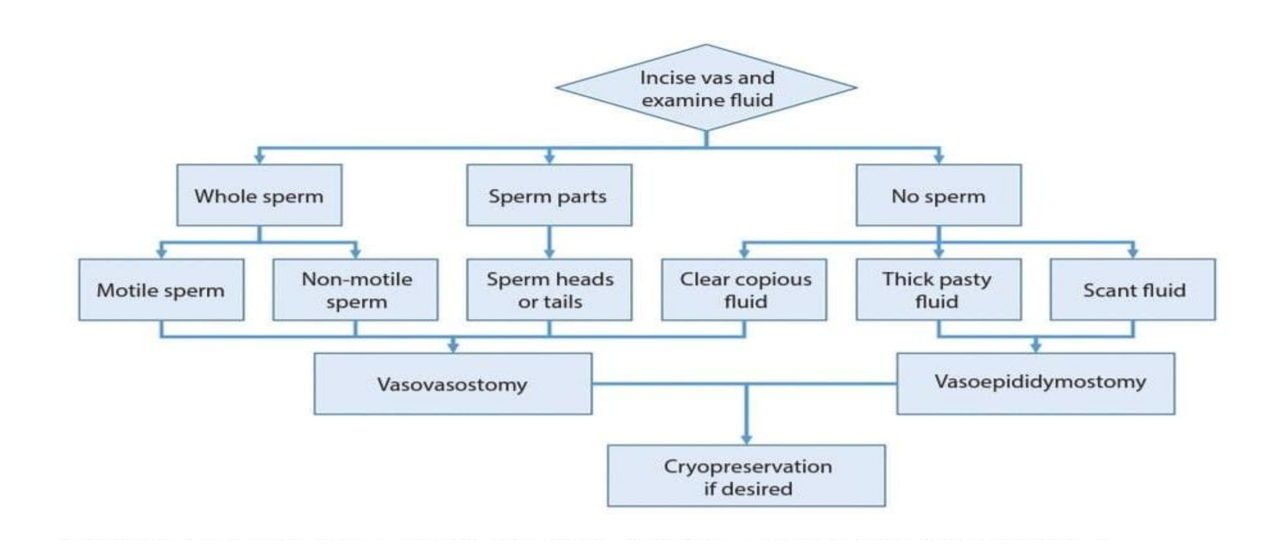
المفاغرة المعدلة ذات الطبقة الواحدة:

تشتمل على أربع خيوط ممتلئة السماكة 9-0 تتخللها ستة إلى ثمانية خيوط 9-0 لإعادة تقريب الطبقة العضلية المصلية [45]. في دراسة كبيرة متعددة المراكز أجراها Belker وآخرون، لم تكن معدلات السالكية والحمل مختلفة بين التقنيتين [44]. إن التكاليف الجراحية المنخفضة بشكل ملحوظ ووقت العملية المنخفض مقارنةً بالمفاغرة ذات الطبقتين [46] تجعل مفاغرة الطبقة الواحدة المعدلة هي التقنية المفضلة في مؤسستنا (الشكل 16.3).

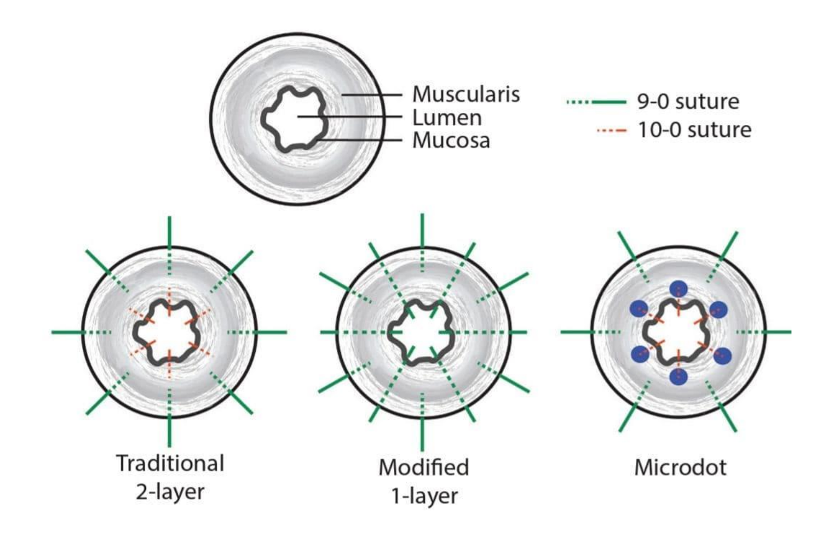
تقنية الجراحة الدقيقة متعددة الطبقات:

موصوفة بالتفصيل بواسطة Goldsteinوآخرون. في عام 1998 [47]، تم استخدامه لضمان وضع دقيق للخيوط الجراحية للمفاغرة الأسهرية-الأسهرية. هذه التقنية مفيدة بشكل خاص في مفاغرة لمعة أسهر ذو قطر داخلي مختلف مثل الأسهر الملتوي

[48]. يتم تمييز نقاط خروج الإبرة بقلم تعليم ذو طرف دقيق على النهايات البطنية والخصوية المقطوعة للأسهر قبل البدء في وضع الخيط للمساعدة في منع حدوث تفاغر غير كامل.



الشكل 16.2: متى يتم إجراء المفاغرة الأسهرية- الأسهرية أو الأسهرية- البربخية بناءً على خصائص السائل الأسهري أثناء العملية



الشكل 16.3: رسم تخطيطي مقطعي لتقنيات تصنيع الأسهر. لاحظ أن أيًا من هذه التقنيات قابلة للخياطة الإضافية العارضة (غير معروضة).

تم وصف هذه التقنية في الأصل لاستخدامها بالمشاركة مع مفاغرة قياسية من طبقتين ولكن يمكن استخدامها للتخطيط الجراحي للمفاغرة ذات الطبقة الواحدة المعدلة أيضًا (الشكل 16.3).

تم وصف الأساليب البديلة لتقنيات التفاغر القياسية في محاولة لتقليل الوقت والنفقات، وبالتالي زيادة إمكانية الوصول. وقد تم اقتراح تقنيات المفاغرة بمساعدة صمغ الفيبرين، مع اثنين أو ثلاثة فقط من الغرز المقواة بمادة لاصقة من نسيج الفيبرين. هذه التقنية لها نتائج مشابهة للتقنيات القياسية [49]. ومع ذلك، فإن البيانات حتى الآن تستند بشكل أساسي إلى الدراسات على الحيوانات [50] مع القليل من البيانات المنشورة على البشر، ولا تزال النتائج طويلة الأمد غير مؤكدة.

حالات خاصة:

تم تقييم النطاف أثناء العملية بشكل كلاسيكي على مقياس سيلبر [51]؛ ومع ذلك، تشير البيانات الحديثة إلى أنه يمكن إجراء المفاغرة الأسهرية-الأسهرية بنجاح مع وجود أجزاء من النطاف فقط في سائل القناة الدافقة [52]. يجب استئصال قطع من الأسهر تدريجياً حتى الوصول إلى أسهر سليم مع لمعة واضحة. في حالة عدم وجود سائل أسهري، يجب استئصال الأسهر حتى يتم الحصول على فحص مجهري مُرضٍ للسائل الأسهري (الشكل 16.2). المفاغرة في حالة الأسهر الملتوي أكثر صعوبة في الإجراء من المفاغرة في الأسهر المستقيم، ولكن وجد أن لها معدلات سالكية مماثلة وبالتالي فهي أفضل من المفاغرة البربخية إذا أمكن [53،54].

هناك حاجة إلى طول مناسب من الأسهر لإجراء مفاغرة خالية من الشد. غالبًا ما تكون هناك حاجة إلى القليل من التحريك إذا تمت إزالة جزء صغير من الأسهر في الأصل؛ ومع ذلك، يحتاج الجراح إلى أن يكون مستعدًا لتحريك أوسع للأسهر البطني الذي أجري له استئصال أوسع. العديد من التقنيات لتحريك الأسهر تم وصفها بواسطة Goldstein وآخرون. [6]، بما في ذلك عزل الأسهر الملتوية عن البربخ، والعزلحتى الحلقة الداخلية مع شق في أرضية القناة الأربية، والمزيد من عزل البربخ من الخصية إلى مستوى رأس البربخ.

يمكن استخدام تقنية نقل الأسهر عبر الحاجز الصفني في المرضى الذين يعانون من خصية وظيفية وحيدة مع انسداد بنفس الجانب بسبب عدم تكوين الأسهر أو آفة انسداد لا يمكن إصلاحها. وهو خيار للرجال الذين

يتناسبون مع المعايير السابقة مع وضوح القسم الخصوي الأسهري. وتعتبر هذه الطريقة خياراً ممكناً عند الرجال الذين يعانون من عدم تخلق أسهري أو تخرب أسهري وحيد الجانب، بمعدلات سالكية مماثلة.

النتائج:

يمكن قياس نجاح المفاغرة الأسهرية-الأسهرية في كل من معدلات السالكية ومعدلات الحمل. تعد معدلات السالكية أكثر موثوقية وتستخدم بشكل أكثر شيوعًا لتقديم المشورة للمرضى. تم الإبلاغ عن معدلات السالكية بعد المفاغرة الأسهرية-الأسهرية بين 85٪ و90٪، مع بلوغ معدلات الحمل حوالي 52٪

تشمل العوامل المرتبطة بنتائج المفاغرة الأسهرية-الأسهرية أفضل فترة انسداد أقصر، ووجود النطاف في السائل الأسهري في وقت الجراحة، واستخدام المجهر، والأبوة المحددة مسبقًا.

قبل الجراحة العوامل التي تم اقتراحها، بما في ذلك طول بقايا الأسهر ووجود الورم الحبيبي للحيوانات المنوية، لم يظهر أن لها علاقة قوية بنتائج المفاغرة الأسهرية-الأسهرية. ومع ذلك، من المهم للأطباء والمرضى أن يضعوا في اعتبارهم أن الهدف النهائي هو حمل قابل للحياة، وهو ما يتطلب أيضًا علاج أي عوامل أنثوية قد تكون موجودة. تحقيقا لهذه الغاية، يجب تقديم المشورة للمرضى بشأن العلاجات البديلة أيضًا، بما في ذلك استخراج النطاف وتقنيات الإنجاب المساعدة اللاحقة (ART).

علاج ما بعد الجراحة:

يختلف تدبير ما بعد الجراحة بين المراكز. تقوم بعض المراكز بجدولة اختبار تحليل السائل المنوي المتكرر بعد 1 و3 و6 أشهر بعد الجراحة. في مؤسسة المؤلفين، يتم إجراء التقييم المجهري للسائل المنوي في العيادة للحيوانات المنوية بعد 6 أسابيع من الجراحة لتقييم السالكية. في حالة عدم رؤية النطاف في الأسبوع السادس، يتم وصف علاج مدة 2 إلى 3 أسابيع من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (Nفحص السائل المنويIDs)، وإعادة تقييم السالكية بتقييم السائل المنوي المتكرر. بالإضافة إلى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، فإن بعض

المراكز تصف دواء ستيرويدي مدته شهر واحد لتقليل الالتهاب.

تعد مضاعفات المفاغرة الأسهرية-الأسهرية نادرة ولكنها قد تشمل تكوين ورم دموي والانتان، وضمور الخصية بسبب نقص التروية الدموية في الخصية. بعد الجراحة، ينصح المرضى بتجنب القذف لمدة 3 أسابيع وارتداء داعم للصفن أو الملابس الداخلية الداعمة. يعد فقد النطاف الثانوي بعد المفاغرة الأسهرية-الأسهرية من المضاعفات النادرة التي يمكن تخفيفها بتجميد النطاف خلال الجراحة.

المفاغرة الأسهرية البربخية : Vasoepidymostomy

مقدمة:

المفاغرة الأسهرية-البربخية هي إجراء صعب تقنيًا وتخصص للحالات التي تفشل فيها المفاغرة الأسهرية-الأسهرية في استعادة السالكية بسبب عيب أو انسداد في المنبع المتبقي (الشكل 16.2). يتطلب الإجراء خبرة فنية كبيرة في تحديد الموقع المناسب لمفاغرة الأسهر إلى البربخ، بالإضافة إلى الخبرة الفنية بالمجهر الجراحي لمفاغرة إلى أنبوب بربخ واحد.

الاستطبابات:

نستطب المفاغرة الأسهرية-البربخية للرجال الذين يعانون من انعدام النطاف الانسدادي بسبب انسداد البربخ أو الأسهر القريب. غالبًا ما يكون انسداد البربخ نتيجة لجراحة الأسهر البعيد، ولكن يمكن أن يكون أيضًا نتيجة للانتانات أو الأذيات المحدثة أو الرضوض أو سبب مجهول. في المكان الذي يكون فيه المسبب أو موقع الانسداد غير واضح، يمكن إجراء المفاغرة الأسهرية-البربخية في مريض يعاني من فقد النطاف مع تكوين نطاف كاملة في خزعة الخصية ولا توجد أجزاء من النطاف في السائل الأسهري. تقترب معدلات النجاح هنا من 85٪ في أيدي ذوي الخبرة. تعتبر نتائج سالكية المفاغرة الأسهرية-البربخية والحمل أقل مقارنةً بـ المفاغرة الأسهرية-الأسهرية، لذلك يتم إجراء المفاغرة الأسهرية-الأسهرية عندما يكون ذلك ممكنًا. يتم إجراء التقييم أثناء الجراحة بناءً على الخصائص المجهرية للسائل الأسهري من البقايا الأسهرية الخصوية. تم العثور على المفاغرة الأسهرية-الأسهرية مع أجزاء النطاف فقط في الدفق بمعدلات سالكية عالية تتراوح من 75٪ إلى 95٪. على هذا النحو، يتم إجراء المفاغرة الأسهرية-البربخية فقط في المرضى

الذين لا يتم رؤية النطاف الكاملة ولا شظايا النطاف مجهريًا.

وتزداد احتمالية إجراء المفاغرة الأسهرية-البربخية لإصلاح قطع القناة الناقلة، مع الفترة الزمنية التي مضت على الجراحة الأولى، حيث أظهرت سلسلة واحدة أن 62٪ من الرجال الذين مضى عليهم 15 عامًا أو أكثر، سيجرى لهم المفاغرة الأسهرية-البربخية بطرف واحد أو بالطرفين. يمكن أن تكون المخططات والنماذج التنبؤية أدوات مفيدة لتقديم المشورة قبل الجراحة حول احتمالية احتياج المريض إلى المفاغرة الأسهرية-البربخية.

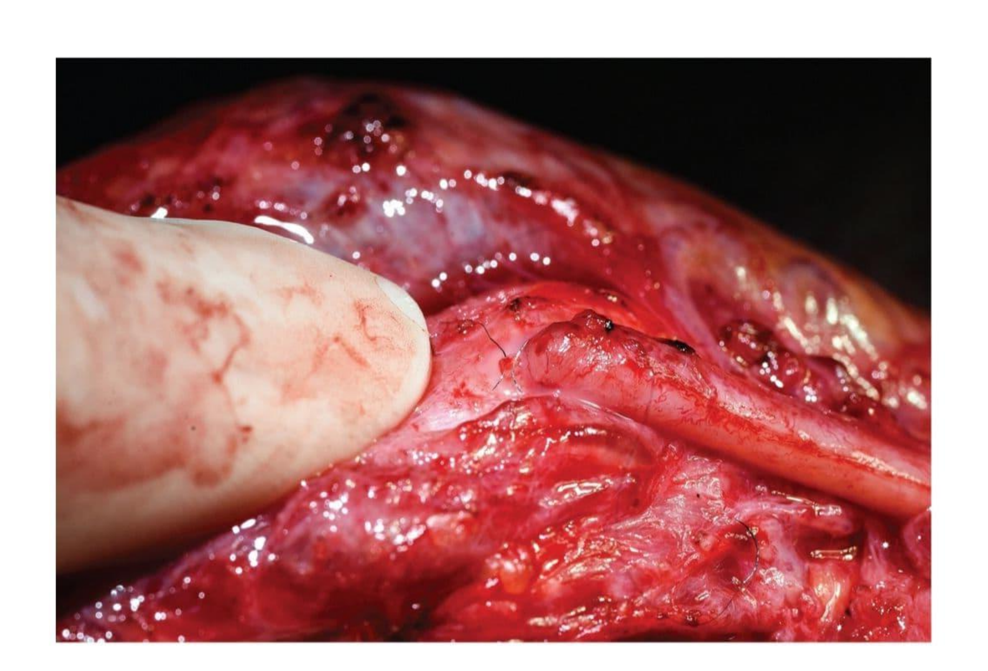
الإجراء:

ليس هناك حاجة إلى عمل إضافي قبل المفاغرة الأسهرية-البربخية بما يتجاوز ما تم القيام به للمفاغرة الأسهرية-الأسهرية. تتطلب المفاغرة الأسهرية-البربخية مجهرًا جراحياً لتكبير مناسب للأنابيب البربخية ولمعة الأسهر. يحدث نضج النطاف أثناء العبور من خلال البربخ، لذلك يجب اختيار نبيب البربخ الأبعد من أجل المفاغرة. إذا كان مستوى الانسداد غير واضح، فيمكن ثقب أنبوب صغير بإبرة 10-0 أو شقه ويمكن سحب السائل للفحص المجهري قبل تحضير المفاغرة [76]. إذا كان السائل لا يحتوي على حيوانات منوية، فيجب أن يتم إغلاق موقع البزل بكي ثنائي القطب وتبدأ المفاغرة ببضعة مليمترات قريبة من النبيبات. الأهم من ذلك، أن وجود تدفق واضح غزير في هذه المرحلة غير كافٍ للشروع في المفاغرة. إذا لم يتم العثور على النطاف، يجب تكرار هذه التقنية عن قرب حتى يتم اكتشاف أنبوب مناسب. تستمر تقنيات المفاغرة الجراحة المجهرية في التطور، مما يؤدي إلى تحسين معدلات السالكية وتقليل أوقات وتكاليف العمليات الجراحية.

تطور الادخال الطولي المجهري في المفاغرة الأسهرية-البربخية كتعديل للإدخال ثلاثي الغرز وتقنيات الإدخال السابقة ثنائية الغرز التي وصفها بيرغر ومرمر، على التوالي. لقد ثبت أن تقنيات الإدخال، لها معدلات سالكية مماثلة أو أفضل، ومعدلات فشل متأخرة أقل، وخيوط مفاغرة أقل مقارنة بالتقنيات التقليدية (لمعة-جدار) و(لمعة-لمعة).

تتضمن تقنية المفاغرة الأسهرية-البربخية (الشكل 16.4) غرزين طوليين موضوعين في النبيب قبل شق النبيبات الطولية. تشان وآخرون. وصفوا الحفاظ على الإبر في النبيب وعدم سحب الخيط من خلاله إلا بعد إجراء الشق لتجنب انخماص النبيبات حتى يتم تحضير المفاغرة. يمكن أن يؤدي استخدام تقنية microdot مع المفاغرة

الأسهرية-البربخية إلى زيادة دقة وضع الخيط والمساعدة في توجيه الأسهر. إن فحص السائل من النبيب قبل وضع الخيط، كما هو مفصل سابقًا، يخفف من خطر تحضير مفاغرة على أنبوب نبيبي بعيد عن الانسداد. يتم تحقيق إغلاق الطبقة الثانية من خلال 6 إلى 12 خيوط متقطعة 9-0 تقترب من غمد الأسهر إلى الغلالة البربخية. يتم وصف تقنية االمفاغرة الأسهرية-البربخية باستخدام خيوط مزدوجة الذراعين 10-0 موضوعة بطريقة من الداخل إلى الخارج على الأسهر. تم وصف العملية أيضًا باستخدام خيطين دقيقين بذراع واحد مع معدل سالكية مماثل في نموذج حيواني. يسهل الوصول إلى الخيوط الدقيقة أحادية الذراع، لكن استخدامها يتطلب وضع خيوط جراحية من الخارج إلى الداخل، مما يزيد من إمكانية تراجع لمعة الأسهر.



الشكل 16.4: تقنية الإدخال الطولي المجهرية في المفاغرة الأسهرية-البربخية: تم وضع إبرتين في أنبوب البربخ وتم تثبيت الأسهر في الغلالة البربخية استعداداً لشق أنبوب البربخ والتفاغر.

بطريقة مماثلة، تم اقتراح استخدام خيوط مفردة طويلة مزدوجة الذراعين ١٠-٠ بدلاً من خيطين للمفاغرة. الميزة هي التكلفة والحاجة إلى ربط مجموعة واحدة فقط من الغرز. ومع ذلك، فإن الخيط الأطول ينطوي على مخاطر وجود حلقة واسعة عند شد المفاغرة، وخياطة الغرز على نفسها، وخطر الجدار الخلفي لأن المفاغرة تتطلب وضعين من أربعة مواضع للخياطة في الأسهر ليتم وضعها بطريقة من الخارج إلى الداخل.

النتائج:

تعتبر المفاغرة الأسهرية-البربخية إجراءً صعباً تقنيًا ويتطلب خبرة واسعة في الجراحة المجهرية للحصول على أفضل النتائج. تم تسجيل معدلات السالكية بعد المفاغرة الأسهرية-البربخية في أيدي ذوي الخبرة لتصل إلى 85٪ -90٪ مع إدراج تقنيات الإدخال.

تشمل الخطوات التالية، في حالة فشل المفاغرة الأسهرية-البربخية، تكرار المفاغرة الأسهرية-البربخية مع شفط النطاف من البربخ في وقت الجراحة أو شفط النطاف من البربخ (تمت مناقشته في القسم الخاص بتقنيات سحب النطاف) دون تصنيع الأسهر. تصل نسبة سالكية المفاغرة الأسهرية-البربخية إلى 67 ٪، وتقل النسبة كلما طال الوقت بين الربط وإعادة المفاغرة.

المتابعة بعد الجراحة:

علاج بعد العملية الجراحية بعد المفاغرة الأسهرية-البربخية، بما في ذلك اختبار المتابعة والمضاعفات المحتملة، هو نفسه بعد المفاغرة الأسهرية-الأسهرية.

المضاعفات نادرة وتشمل الورم الدموي، وذمة الصفن، وألم الخصية، وإصابة الشرايين الخصوية التي تؤدي إلى ضمور الخصية. الرعاية والتعليمات بعد العملية الجراحية هي نفسها كما بعد المفاغرة الأسهرية-الأسهرية.

القطع عبر الإحليل لقنوات القذف Transurethral Resection of Ejaculatory Ducts

مقدمة:

يمكن إجراء القطع عبر الإحليل لقنوات القذف لعلاج العقم أو الألم الناجم عن انسداد على مستوى قنوات القذف (الشكل 16.1). انسداد قنوات القذف هو سبب نادر لقلة النطاف وفقد النطاف. تشمل المسببات المكتسبة لانسداد قنوات القذف حصيات الحويصلات المنوية، والتهاب بسبب رضوض الاحليل، وجراحة عبر الإحليل، والانتان، أو قسطرة المسالك البولية، وسرطان البروستات. تشمل المسببات الخلقية رتق أو تضيق قنوات القذف، أو كيسات مجرى مولر، أو كيسات قناة وولف، أو كيسات قريبية. قد تكون الموجودات النموذجية لـ انسداد قنوات القذف منحرفة، ومع ذلك، في مريض لديه انسداد قنوات القذف جزئي، ولكن يجب أخذ التشخيص في الاعتبار في حالة الرجل الذي يعاني من العقم مع انخفاض شديد في حركة النطاف أو

انخفاض الفركتوز في فحص السائل المنوي.

تحليل ما قبل الجراحة:

غالبًا ما يكون اختبار انسداد قنوات القذف قبل الجراحة غير عرضي ويتم اكتشافه لأول مرة عن طريق فقد النطاف منخفض الحجم أو قلة النطاف في فحص السائل المنوي. ومع ذلك، يمكن أن تشمل الأعراض المصاحبة لها ألم ما بعد القذف، وتدمي المني، وانخفاض حجم القذف. قبل الجراحة، يجب إجراء قصة سريرية وفحصًا جسديًا لتقييم الأسباب غير الانسدادية لموجودات فحص السائل المنوي، بما في ذلك الأدوية أو الحالات الطبية الأساسية التي تؤدي إلى ضعف القذف. يتطلب تشخيص انسداد قنوات القذف كلاً من النتائج المختبرية والتصوير المرافق. فحص السائل المنوي مع فقد النطاف أو قلة النطاف، وانخفاض حجم السائل المنوي (<1.0 مل)، ودرجة الحموضة <7، وعدم وجود الفركتوز كلها توحي بوجود انسداد قنوات القذف. ومع ذلك، قد يكون حجم السائل المنوي الطبيعي إلى المنخفض وعدد النطاف من الطبيعي إلى المنخفض في حالات انسداد قنوات القذف الجزئي، ولكن غالبًا ما يكون منخفض الحركة ومنخفض الفركتوز. استبدل التصوير بالإيكو عبر الشرح بالتصوير الحويصلي المنوي باعتباره الدعامة الأساسية للتصوير. قنوات القذف المتوسعة (< 2.3 مم) أو الحويصلات المنوية (< 1.5 سم) توحي بوجود انسداد قنوات القذف، خاصة في وضع كيس خط الوسط أو حصيات الحويصلات المنوية. ومع ذلك، فإن للتصوير بالإيكو عبر الشرح خصوصية ضعيفة في انسداد قنوات القذف بمعدل إيجابي كاذب يبلغ 48٪.

الاختبارات المساعدة التي يمكن أن تحسن الخصوصية التشخيصية للتصوير بالإيكو عبر الشرح، التصوير بالرنين المغناطيسي مع لفافة داخل المستقيم، وبزل الحويصلات المنوية الموجه بواسطة التصوير بالإيكو عبر الشرح، وتصوير الأسهر والحويصلات المنوية، وتنبيب الحويصلة المنوية. يمكن اعتبار بزل الحويصلات المنوية وسيلة تشخيصية، حيث أن وجود النطاف في الحويصلات المنوية يدعم بشدة الانسداد على مستوى قناة القذف أو بعدها. عند إجرائه، يمكن استخدامه أيضًا للحفاظ على النطاف المسحوبة لاستخدامها في تقنيات الالقاح المساعد إذا فشل المريض وشريكته في تحقيق الحمل. يتضمن تصوير الأسهر والحويصلات المنوية حقن مادة ظليلة غير متشردة في الحويصلات المنوية بعد الشفط. يمكن

استخدام الأفلام العادية أو التنظير التألقي لتقييم الحويصلات المنوية المتوسعة وسالكية الأسهر بالطريق الراجع. يمكن حقن الحويصلات المنوية بالصبغة القرمزية (أزرق الميتيلين) بدلاً من التباين، ويتم تأكيد سالكية قنوات القذف بوجود الصبغة الزرقاء في الاحليل عبر منظار المثانة.

الإجراء:

يتم إجراء القطع عبر الإحليل لقنوات القذف (TURED) باستخدام منظار قطع 24 Fr وحلقة الكي الكهربائي. يتم قطع الأكيمة المنوية في خط الوسط أو بشكل جانبي، مع تيار قطع نقي لتقليل الطاقة الحرارية إلى فتحات مجرى القذف.

يستمر القطع حتى يُرى سائل أبيض حليبي يتدفق من قنوات القذف، مع الحرص على تجنب إصابة المستقيم أو المعصرة الإرادية. بمجرد ظهور قنوات القذف بوضوح، يتم الإرقاء بحكمة.

التقنيات المساعدة المستخدمة للمساعدة في تحديد العمق المناسب للقطع الحقن الموجه بواسطة التصوير بالإيكو عبر الشرج من القرمزي النيلي في الحويصلات المنوية، والشفط بالإبرة بواسطة المنظار مع فحص مجهري لسائل قناة القذف، وقطع الأكيمة المنوية بتوجيه التصوير بالإيكو عبر الشرج. في حالة إجراء حقن الحويصلات المنوية بتوجيه التصوير بالإيكو عبر الشرج، يمكن إجراء شفط إبرة بقصد حفظ النطاف بالتبريد أثناء الجراحة.

النتائج:

تم تسجيل تحسن كبير في قياسات السائل المنوي (> 50٪ زيادة في إجمالي عدد النطاف المتحركة) في 50٪ -75٪ من المرضى بعد TURED، مع معدل حمل بعد الجراحة بنسبة 20٪ 30٪ . يمكن توقع استجابة أكبر في قياسات السائل المنوي في المرضى الذين يعانون من انسداد قنوات القذف الجزئي مقارنة مع أولئك الذين لديهم انسداد قنوات القذف كامل. كما أن المرضى الذين يعانون من كيسات خط الوسط لديهم معدلات نجاح أعلى من الرجال الذين يعانون من أسباب أخرى للانسداد. ذكرت إحدى الدراسات أن ما يقرب من 60 ٪ من المرضى سيكون لديهم حل دائم في آلام ما بعد الجماع بعد TURED.

علاج ما بعد الجراحة:

يشمل تدبير ما بعد الجراحة وضع قثطرة مجرى البول أثناء العملية، والتي عادة ما يتم الاحتفاظ بها حول

الجراحة لفترة وجيزة. يخرج المرضى عمومًا من المستشفى في نفس اليوم بعد إجراء عقيم. يُنصح بعدم القذف لمدة 7 إلى 10 أيام بعد الجراحة، ويجب أن يُنصح بأنه عند استئناف النشاط الجنسي، قد يعانون من نزيف دموي ذاتي محدود، والذي لا يحتاج إلى تدخل بشكل عام. يتم إجراء فحص السائل المنوي لاحقًا لتقييم عودة النطاف إلى السائل المنوي. تحدث مضاعفات TURED في حوالي 20٪ من المرضى. تشمل المضاعفات الأكثر شيوعًا نزيفًا دمويًا محدودًا ذاتيًا أو بيلة دموية جسيمة والإنتان. تشمل المضاعفات الأكثر خطورة التهاب البربخ وتلوث القذف بالبول من خلال ارتداد البول إلى قنوات القذف أو القذف الراجع. أخيرًا، هناك خطر إصابة عنق المثانة أو المستقيم أثناء استئصال البروستات، على الرغم من أن هذه المضاعفات نادرة للغاية. هناك خطر حدوث انسداد إضافي في اتجاه مجرى القناة الأسهرية أو البربخ، وقد تم الإبلاغ عن أن حوالي 13٪ من المرضى لديهم حجم قذف طبيعي ولكن يبقى فقد النطاف بعد TURED. بالإضافة إلى ذلك، سيصاب 4٪ من الرجال بانسداد ثانوي في قنوات القذف، ويُعتقد أنه ناتج عن تكوين نسيج ندبي. على هذا النحو، يوصي المؤلفون بشكل روتيني المرضى بحفظ النطاف بالتبريد إذا كان ذلك ممكنًا في وقت إجراء العملية.

حالات خاصة:

إذا لم يتم رؤية النطاف عند بزل الحويصلات المنوية أو الشفط بالإبرة بالمنظار في وقت الجراحة، فيجب الاشتباه في انسداد الأسهر أو فشل الخصية كمسببات إضافية لانعدام النطاف ما لم يتم استبعاده بالفعل عن طريق اختبار إضافي قبل الجراحة.

التقنيات الجراحية في حالات فقد النطاف غير الانسدادي وقلة النطاف:

إجراءات سحب النطاف:

مقدمة:

تسمح إجراءات سحب النطاف للرجال الذين يعانون من OA وNOA غير القابلين لإعادة البناء أن يصبحوا أب لطفل من خلال تقنيات الإنجاب المساعدة (الشكل 16.1). قد توفر هذه الخيارات أسرع وسيلة لتحقيق الحمل، ولكنها تضع عبء العلاج بشكل أكبر على الشريكة لأن ART سيكون ضروريًا. يمكن أيضًا استخدام تقنيات سحب النطاف المفصلة هنا أثناء الجراحة في وقت تقنيات إعادة البناء الأخرى لاستخدامها إذا فشلت عملية إعادة البناء.

في OA، يمكن سحب النطاف من أي مكان على طول القناة التناسلية القريبة من الانسداد، بما في ذلك الحويصلات المنوية (انظر القسم الخاص بـ TURED)، الأسهر (انظر القسم الخاص بتصوير الأسهر)، البربخ، والخصية (الجدول 16.1). ومع ذلك، في NOA، يجب استخراج النطاف من الخصية. تؤثر درجة نضج النطاف على خيارات ART، وعلى هذا النحو، يجب استخراج النطاف من أقصى موقع ممكن.

الفئة	الهدف	الاختصار	الاسم	الاستطباب	التخدير	الفوائد	العيوب	الملاحظات
الشفط	البربخ	PEفحص السائل المنوي	شفط النطاف من البربخ عبر الجلد	OA	موضعي	-إجراءات سريعة -الحد الأدنى من المعدات -مراضة منخفضة	-إمكانات غير مستهدفة للورم الدموي -غير مشخص	الأفضل في المرضى الذين يعانون من انسداد تام مع توسع بربخ
		MEفحص السائل المنوي	شفط النطاف المجهري من البربخ	OA	عام	نطاف عالية النوعية	-مجهر باهظ -خبرة في الجراحة المجهرية	نموذج عالي النوعية ل OA
الاستئصال الجراحي	الخصية	TEفحص السائل المنوي	شفط المني من الخصية	OA	موضعي	-إجراء سريع في العيادة -معدات قليلة	-انخفاض غير مستهدف في معدل النجاح -خطر إصابة قيلة دموية -غير مشخص	يمكن أن يجرى بخزعة بواسطة إبرة TRU-CUT
		TESE	استخراج المنى من الخصية	NOA	موضعي أوعام	مشخص مرضي	-خطر عالي لقصور الغدد التناسلية - خطر الضمور	أفضل ل NOA بحال عدم توافر المجهر
		mTESE	التسليخ المجهري استخراج النطاف من الخصية	NOA	موضعي	-نماذج ذات معدل نجاح عال- مشخص مرضي مرئي أفضل	-يتطلب مجهر باهظ -خبرة بالجراحة المجهرية	أفضل من أجل NOA

التقنيات:

الشفط المجهري للنطاف من البربخ (MESA) وشفط النطاف عن طريق الجلد (PESA) هي تقنيات مفيدة لاستخراج النطاف من الرجال المصابين بفقد النطاف الانسدادي عند مستوى البربخ أو ما بعده [104]. تؤدي إضافة المجهر إلى زيادة دقة الإجراء لأنه يتيح اختيار أنابيب معينة، مما قد يؤدي إلى استخراج النطاف بجودة أعلى [105]. ومع ذلك، يأتي الشفط المجهري للنطاف من البربخ على حساب زيادة الوقت والنفقات والخبرة اللازمة لاستخدام المجهر.

في الرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي NOA، أو فقد النطاف الانسدادي OA على مستوى القنوات الصادرة، يمكن استخراج النطاف مباشرة من الخصية لاستخدامها مع الحقن المجهري والتلقيح الاصطناعي. تشمل خيارات **استخراج النطاف من الخصية (TESE)** الخزعة عن طريق الجلد والخزعة المفتوحة. يتم إجراء شفط النطاف من الخصية (TESA) بشكل مشابه لشفط النطاف عن طريق الجلد PESA، ويتضمن الشفط عن طريق الجلد من لحمة الخصية. ومع ذلك، فإن الرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير انسدادي لديهم إنتاج غير منتظم للنطاف في جميع أنحاء الخصية، مما يؤدي إلى معدلات نجاح منخفضة مع شفط النطاف من الخصية TESA في الرجال الذين يعانون من أمراض غير انسدادية.

يوفر استخراج النطاف من الخصية (TESE) طرقًا لاستردادالنطاف مع ارتفاع معدلات استخراج النطاف لدى الرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي [22 NOA]. تستخدم الخزعة الأساسية عن طريق الجلد إبرة قياس 14 إلى 18 لاستخراج أنسجة الخصية. حيث يتم استخراج أنسجة أكثر مما هو عليه في شفط النطاف من الخصية TESA، مما يوفر فرصة أكبر لاسترجاع ناجح، ولكن هذه التقنية تعاني من نفس عيوب شفط النطاف من النطاف TESA، مع معدل أعلى قليلاً من الورم الدموي عند 1٪ -5٪ [23]. يسمح الاستخراج المفتوح للنطاف من الخصية Open TESE باستخراج كمية أكبر من أنسجة الخصية مقارنة بـ شفط النطاف من الخصية TESA، مما يزيد من احتمالية استعادة النطاف بنجاح بمعدلات مماثلة من الإنتان ومضاعفات النزف [106]. يوفر **الاستخراج عبر التسليخ المجهري للنطاف من الخصية (mTESE)** أعلى معدل نجاح بين خيارات استرجاع النطاف للرجال الذين يعانون من فقد النطاف الانسدادي [107 NOA]. استناداً إلى ملاحظة أن الأنابيب ذات التكوين النشط

للنطاف سيتم توسيعها بشكل واضح تحت التكبير البصري الكافي، يسمح المجهر الجراحي بإجراء خزعات انتقائية من الأنابيب التي من المرجح أن تحتوي على النطاف مع الحفاظ على لحمة كافية لوظيفة الغدد داخلية الإفراز. ومع ذلك، فقد أشارت بيانات من دراسات متعددة إلى أن هذه الميزة قد تكون حصرية للرجال المصابين بأمراض تؤدي إلى إنتاج نطاف غير منتظم، مثل متلازمة خلايا سيرتولي فقط ونقص تكون النطاف أو توقف النضج [17-21]. ومع ذلك، فإن الاستخراج عبر التسليخ المجهري للنطاف من الخصية mTESE يسمح بالتصوير المباشر للأوعية الدموية في الخصية، مما يقلل من خطر تمدد الأوعية الدموية في الخصية وتشكل الورم الدموي أثناء الإجراء [17-19].

النتائج:

خضعت النطاف المأخوذة من الأسهر لعملية النضج الكاملة أثناء العبور عبر البربخ ويمكن استخدامها مع التلقيح داخل الرحم إذا تم استرجاع عدد كافٍ من النطاف [77108]. لقد مرت النطاف البربخية بمستويات متفاوتة من النضج وبالتالي يمكن استخدامها مع التلقيح الاصطناعيIVF ولكن سيكون لديها معدلات إخصاب أكثر ثباتاً مع الحقن المجهري. تتراوح معدلات الإخصاب بالحقن المجهري بعد الشفط المجهري للنطاف من البربخ MESA أو شفط النطاف عن طريق الجلد PESA من 45٪ إلى 62٪، وتتراوح معدلات الحمل بين 32٪ -58٪ [109110]. تختلف معدلات استرجاع النطاف من الخصية حسب التقنية والمسبب [109،111]. تم الإبلاغ عن معدلات استرداد المتعلقة بالاستخراج عبر التسليخ المجهري للنطاف من الخصية mTESE بين 45٪ و 63٪، مع استخراج نطاف من الخصية معياري أو متعدد الخزع يتراوح من 12٪ إلى 45٪ [17،18،107]. وجد تحليل تلوي حديث أن الاستخراج عبر التسليخ المجهري للنطاف من الخصية mTESE لديه احتمالًا أكبر بمقدار 1.5 مرة (فاصل الثقة 95٪ [CI] 1.4-1.6) لتحقيق استرجاع ناجح مقارنةً باستخراج النطاف من الخصية القياسي. وبالمثل، وجد أن استخراج النطاف من الخصية القياسي أكثر احتمالًا بمرتين (95٪ CI 1.8-2.2) لينتج عنه إجراء ناجح [112].

العلاج بعد الجراحي:

تشمل المضاعفات بعد العملية الجراحية لاستخراج النطاف من الخصية الورم الدموي والعدوى وتلف في إمداد الدم للخصية مع قصور الغدد التناسلية. تعد المضاعفات نادرة بين

جميع إجراءات استخراج الحيوانات المنوية، حيث تشير العديد من الدراسات إلى عدم وجود مضاعفات [17،18،112]. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن أن الاستخراج عبر التسليخ المجهري للنطاف من الخصية mTESE لديها معدل أقل من الورم الدموي وضمور الخصية وقصور الغدد التناسلية مقارنةً باستخراج النطاف من الخصية TESE القياسي [18،19]. الورم الدموي وإصابات الأوعية الدموية في إجراءات شفط النطاف من البربخ MESA وشفط النطاف عبر الجلد PESA نادرة بالمثل وقد تكون أقل في إجراء شفط النطاف من البربخ باستخدام المجهر الجراحي والرؤية المباشرة [19]. يحمل شفط النطاف من الأسهر مخاطر مماثلة للإصابة بالورم الدموي، مع مخاطر إضافية لتضيق الأسهر التي تتم مناقشتها في تصوير الأسهر.

استئصال الدوالي الخصوية Varicocelectomy:

مقدمة:

دوالي الخصية هي تمدد الضفيرة الوريدية المحلاقية، وهي شبكة من الأوردة التي تصرف الخصية بنفس الجانب ونصف الصفن. تحدث دوالي الخصية بشكل شائع في عموم السكان الذكور، مع انتشار بنسبة 15 ٪. تم العثور عليها بشكل أكثر شيوعًا عند الرجال الذين يعانون من العقم، مع معدلات مُبلغ عنها تصل إلى 35٪ عند الرجال الذين يخضعون لتقييم العقم الأولي و 45٪ -81٪ من الرجال الذين يخضعون لتقييم ثانوي للعقم [113-115]. تشمل العلامات والأعراض ألم الخصية، وضمور الخصية، وقصور الغدد التناسلية، والاضطرابات في قياسات [116،117 SA].

الاستطبابات:

توجد دوالي الخصية في نسبة كبيرة من الرجال الذين لا تظهر عليهم أعراض ولديهم خصوبة طبيعية [115]. على هذا النحو، لا يحتاجون إلا إلى العلاج عند الرجال الذين يعانون من العواقب السريرية. لعلاج العقم، يُشار إلى استئصال دوالي الخصية عند الرجال الذين يعانون من دوالي الخصية بشكل واضح وواحد أو أكثر من الشذوذات في اختبار [118،119 SA]. لا ينبغي أن يتم العلاج عند الرجال الذين يعانون من SA طبيعي أو دوالي الخصية تحت سريرية [118]. تعتبر مؤشرات إصلاح دوالي الخصية لدى المراهقين مثيرة للجدل حيث أن التأثير الحقيقي على الخصوبة في المستقبل لا يزال غير معروف؛ ومع ذلك، يوصى بالعلاج بشكل عام إذا كان هناك دليل موضوعي على وجود تباين

في حجم الخصية [120]. في عام 1997، وجدت دراسة استطلاعية أجراها Paduch و Niedzielski أن استئصال دوالي الخصية لدى المراهقين المصابين بدوالي الخصية من الدرجة الثانية أو الثالثة أدى إلى إصلاح توقف نمو الخصية ونمو لاحق بالخصية المصابة بعد 12 شهرًا من الجراحة [121]. لا يوجد حاليًا إجماع بين إرشادات المجتمع المهني حول درجة عدم تناسق الخصية التي يُوصى عندها باستئصال دوالي الخصية.

يتم استخدام فارق الحجم بنسبة 20٪ بشكل شائع كمعيار قطعي للعلاج في المؤلفات [122123] ، مع وجود دليل على تأثيرات أكبر على معايير السائل المنوي الأكبر مع عدم تناسق يزيد عن 20٪ [124]. تمت دراسة حد أكثر تقدمية من عدم التماثل بنسبة 15٪ ولكنه لا يزال مثيرًا للجدل بسبب التناقضات في المؤلفات المتعلقة بنسبة المراهقين الذين يعانون من زيادة المواكبة مع المعالجة المحافظة [123،125-127]. في الآونة الأخيرة، يدافع بعض المؤلفين عن إضافة ذروة تدفق رجعي> 38 سم / ثانية على موجات الأيكو دوبلر للنظر في علاج دوالي الخصية حيث ثبت أنه مؤشر ضعيف لنمو المواكبة مع العلاج المحافظة [125128]. استئصال الدوالي الخصوية لعلاج الآلام المزمنة أمر مثير للجدل أيضًا، حيث أبلغ بعض الرجال وليس كلهم عن تحسن أو زوال الألم بعد العلاج [129]. وبالتالي، لا ينبغي تقديم العلاج للرجال إلا بعد فشل الإجراءات الأكثر تحفظًا [116].

التقنيات:

تم وصف مجموعة متنوعة من التقنيات لعلاج دوالي الخصية، بما في ذلك العلاج بالتصليب داخل الأوعية الدموية، والإجراء الإربي المفتوح، والإجراء التنظيري، والإجراء المجهري تحت الإربي، والذي يمكن التعامل معه باستخدام العدسات المكبرة أو باستخدام المجهر الجراحي [130]. وجدت تجربة عشوائية تقارن بين تقنيات استئصال دوالي الخصية المفتوحة والجراحة بالمنظار والجراحة الدقيقة أن أقل معدل تكوين دوالي الخصية بعد العملية الجراحية، وأقل معدل تكرار لقيلة دوالي الخصية، وأكبر تحسن في عدد النطاف وحركتها كان باستخدام تقنية الجراحة المجهرية [131]. ومع ذلك، أبلغ المؤلفون أيضًا عن معدلات حمل متساوية بين الطرق الثلاثة، مما يشير إلى أن الجراحة المجهرية توفر فائدة انخفاض معدلات المضاعفات، مع الحفاظ على معدل نجاح مماثل [131].

- يتميز الإجراء الإربي (Ivanissevich) [132] بأنه تشريح في التشريح

المألوف لطبيب المسالك البولية العامة [133]. تتيح هذه التقنية أيضًا الحفاظ على شريان الخصية بسهولة [١٣٣،١٣٤]. العيب الرئيسي لهذا النهج مقارنة بالنهج تحت الأربي هو الشق من خلال اللفافة المائلة الخارجية، والتي يمكن أن تؤدي إلى زيادة الألم في فترة ما بعد الجراحة [134].

- الإجراء تحت الإربي (Goldstein [135]) هي طريقة أخرى آمنة وفعالة لعلاج دوالي الخصية وتسمح بربط أوردة الخصية دون أي شقوق لفافة، مما يقلل من آلام ما بعد الجراحة التي يعاني منها المرضى [134]. تحت الحلقة الأربية الخارجية، غالبًا ما ينقسم شريان الخصية إلى فرعين أو ثلاثة فروع وتحيط به شبكة أكثر كثافة من الأوردة [133]. هذا الاختلاف في علم التشريح يجعل الحفاظ على شريان الخصية أكثر صعوبة من الطريقة الأربية [133،134].
- تم تقديم إجراء الجراحة المجهرية تحت الإربية لأول مرة بواسطة Marmar وآخرون. في عام 1985 [135] وتم تنقيحه لاحقًا بواسطة Goldstein وآخرون. [130] لتشمل استخراج الخصية. يتيح استخدام المجهر الجراحي التعرف بسهولة على أوعية الخصية والأقنية اللمفاوية، مما يؤدي إلى انخفاض معدل تكوين القيلة المائية وتكرار دوالي الخصية [130]. تشمل عيوب المجهر الجراحي الوقت الإضافي للإجراء والتكلفة، بالإضافة إلى الخبرة الإضافية اللازمة للتوافق مع تقنيات الجراحة المجهرية. يتم استخدام هذه التقنية من قبل معظم المتخصصين في العقم عند الرجال.
- توفر الطرق داخل الوعائية خيارات طفيفة التوغل لعلاج دوالي الخصية. تتضمن التقنية التقدمية (Tauber) الوصول إلى وريد الخصية من خلال شق صغير في كيس الصفن وحقن عامل التصليب في الضفيرة الوريدية المحلاقية [136]. الإجراءات التراجعية من خلال إدخال القنية عن طريق الجلد والعلاج المصلب اللاحق أو الانصمام اللولبي لأوردة الخصية. الميزة الرئيسية لمقاربات الأوعية الدموية هي الطبيعة الأقل توغلاً للإجراءات، مما يؤدي إلى ألم أقل وتكوين قيلة مائية أقل [116]. ومع ذلك، فإن العيوب هي ارتفاع معدل تكرار دوالي الخصية المبلغ عنه، ووقت إجراء أطول، والتدريب التخصصي اللازم لأداء التقنيات [6،137،138].
- استئصال دوالي الخصية بالمنظار هو الأكثر شيوعًا بين الأطفال. مزايا

هذه التقنية هي عدم الحاجة إلى التدريب على الجراحة المجهرية، ووقت العملية قصير، ومعدلات النجاح مرتفعة [139].

النتائج:

يمكن قياس النجاح بعد استئصال دوالي الخصية عن طريق التحسن في معايير SA، أو معدلات الحمل، أو معدلات حل الألم. قامت مجموعة تحليل فرعية لمراجعة كوكرين 2012 بتحليل البيانات من خمس دراسات تقارن معدلات الحمل التلقائي بعد استئصال دوالي الخصية أو الملاحظة لدى الرجال الذين يعانون من دوالي الخصية الملموسة وشذوذ SA. أفاد التحليل أن متوسط نسبة الأرجحية (OR) [119 2.39]. أفادت التحليلات التلوية الأخرى عالميًا بتحسن معاملات SA بما في ذلك التركيز والحركة والتشكل بعد استئصال دوالي القيلة [140،141]. المقياس الآخر للنجاح هو تكرار دوالي الخصية أو معدل الفشل.

تختلف المعدلات حسب التقنية، مع أدنى معدل تم الإبلاغ عنه في النهج تحت الإربي(1.2٪) [116]. الأساليب الداخلية للأوعية الدموية لديها معدل تكرار أو فشل بنسبة 6٪ -9٪ وسطياً [116137138].

العلاج بعد الجراحي:

تتشابه مضاعفات استئصال دوالي الخصية بغض النظر عن الطريقة، وتشمل الأكثر شيوعًا ألم ما بعد الجراحة متبوعًا بتكوين القيلة المائية، وتكرار دوالي الخصية، وتشكيل الورم الدموي، وضمور الخصية بسبب إصابة الشريان الخصوي. ينطوي إصمام الأوعية الدموية على مخاطر نادرة ولكنها إضافية تتمثل في انتقال الملف أو البالون [142]. يجب تكرار إجراء SA بعد 3 أشهر من الجراحة.

الروبوتات في جراحة العقم:

مع التبني الواسع للجراحة الروبوتية في جراحة المسالك البولية في العقد الماضي، بدأ عدد من الأطباء في استكشاف تكملة أو حتى استبدال المجهر بالمنصة الروبوتية.

ركزت التقارير الأولى لجراحة العقم الروبوتية على إصلاح قطع الأسهر. كوانغ وآخرون. أجروا أولًا دليلًا جثديًا exvivo للدراسة المبدئية للمفاغرة الأسهرية الأسهرية، ولاحظ أنه بالمقارنة مع المجهر التقليدي، ارتبط النهج الروبوتي بزيادة وقت العملية، ومعدل أعلى لكسر الخيط، وما يعادله من سالكية [143]. ومن المثير للاهتمام، أن العمل المبكر على

الحيوانات من نفس العام أظهر عكس من ذلك انخفاض وقت العملية مع معدلات سالكية مكافئة في كل من المفاغرة الروبوتية الأسهرية الأسهرية٧٧ والأسهرية البربخية ٧٤ 144]]. تم الإبلاغ عن أول تجربة سريرية واسعة النطاق في المرضى من قبل مجموعة Parekattil في عام 2012 [145]. أجرت المجموعة 110 عملية إصلاح قطع الأسهر الروبوتية بما في ذلك 44 مفاغرة أسهرية بربخية روبوتية وقارنتها بمجموعة من الاصلاحات الجراحية المجهرية التقليدية. والمثير للدهشة أن معدلات السالكية في المجموعة الروبوتية (96٪ بالنسبة إلى المفاغرة الأسهرية الأسهرية ٧٧) كانت أعلى من تلك الموجودة في المجموعة المجهرية (80٪) في هذه السلسلة. كانت أوقات العملية أيضًا أقل وكانت تراكيز النطاف المتحركة أعلى في المجموعة الروبوتية [145]. تم انتقاد هذه الدراسة لمعدلات السالكية المنخفضة في مجموعة الجراحة المجهرية. أثبت النهج الآلي أنه مفيد بشكل خاص للحالة النادرة من أمراض الأسهر داخل البطن التي تتطلب الإصلاح. أبلغ بارازاني [146] عن نجاح المفاغرة الأسهرية الأسهرية ٧٧ بعد جراحة الأسهر بالمنظار سابقًا ، ووصف تروست [147] الاصلاح الروبوتي للانسداد الثنائي بعد إصلاح الفتق الإربي الثنائي باستخدام شبكة.

استكشفت عدة مجموعات أيضًا استخدام الروبوت في استئصال دوالي الحبل المنوي وإزالة التعصيب من الحبل المنوي [148-150]. أظهرت هذه التقارير معدلات نجاح مماثلة ولكنها زادت التكلفة بشكل ملحوظ. تم اقتراح استخراج النطاف من الخصية TESE الروبوتية أيضًا [151]، ولكن تم نشر القليل من البيانات حتى الآن. فحصت دراسة معاصرة أيضًا منحنى التعلم الآلي لجراح العقم المجهري ووجدت انخفاضًا ملحوظًا في أوقات العمليات والتفاغرة خلال أول 75 حالة ولكن لم يحدث تغيير في معدلات السالكية بمرور الوقت. مجتمعة، تشير هذه البيانات المبكرة إلى دور متطور ولكنه غير ناضج للروبوتات في جراحة العقم. لم يتم استخدام النهج الآلي من قبل معظم الأطباء نظرًا لعدم وجود بيانات واسعة النطاق لدعم استخدامه. بالإضافة إلى ذلك، فإن النهج أكثر تكلفة. من ناحية أخرى، من الواضح أن العديد من السيناريوهات السريرية غير الشائعة (على سبيل المثال، إصلاح الأسهر داخل البطن) تستفيد من هذه التقنية. ستكون هناك حاجة إلى مزيد من العمل لتقييم قوي للنتائج ومعدلات المضاعفات والعواقب المالية لهذا النهج.

17

تخزين النطاف
SPERM BANKING

Rakesh Sharma, Alyssa M. Giroski, and Ashok Agarwal

ما هو تخزين النطاف أو حفظ الخصوبة؟

تاريخ تخزين النطاف - قبل 50 عام:

يعد حفظ الحيوانات المنوية البشرية بالتبريد مهما جدا عندما يتعلق الأمر بالحفاظ على خصوبة الذكور. على الرغم من أن حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد (والذي يُشار إليه بشكل أكثر شيوعًا باسم تجميد الحيوانات المنوية أو بنك الحيوانات المنوية) كان سائدًا في المجتمع العلمي لعلاج الأزواج المصابين بالعقم منذ سبعينيات القرن الماضي، فإن أصول حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد تعود إلى ستينيات القرن السادس عشر عندما وجد Lazzaro Spallanzani أنه يمكن للحيوانات المنوية أن تحافظ على حركتها في الظروف الباردة مستخدما مجهر Leeuwenhoek. أصبح حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد رائدًا في الدراسات العلمية بعد تطوير التلقيح الاصطناعي والحاجة المتزايدة للتخزين طويل الأمد للحيوانات المنوية الخاصة بالثيران في صناعة الألبان الأمريكية وذلك في أواخر الخمسينيات إلى أوائل الستينيات. شهدت هذه الفترة الزمنية نموًا ملحوظًا في الدراسات المتعلقة بالبيولوجيا، وعلم التشكل (المورفولوجيا)، والبيولوجيا البردية للحيوانات المنوية.

بدأ التقدم في حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد في عام 1949 باستخدام الغليسرين، وهو مادة نفوذة يمكن أن تحمي الحيوانات المنوية في درجات

حرارة منخفضة. في عام 1953 تم الإبلاغ عن أول ولادة بشرية حية باستخدام الحيوانات المنوية المذابة، فقد تم تخزين الحيوانات المنوية مؤقتًا في ثلج جاف قبل إذابتها واستخدامها في التلقيح الصناعي. ومع ذلك فإن إدخال النيتروجين السائل (LN2) في عام 1964 مهد الطريق لافتتاح أول بنك علاجي للحيوانات المنوية في ولاية أيوا. على الرغم من أن طرق التخزين الحديثة تستخدم أبخرة النيتروجين السائل، إلا أن تطوير (LN2) سمح بالتخزين طويل الأمد الذي يمكن أن يمتد لعقود ويؤدي إلى نتائج خصوبة ناجحة.

استطبابات تخزين النطاف:

هناك العديد من الحالات الطبية التي تُوجَّه إلى تخزين الحيوانات المنوية للحفاظ على الخصوبة. المرضى المصابون بالسرطان هم المجموعة الأكثر شيوعًا من الرجال الذين تمت إحالتهم إلى تجميد الحيوانات المنوية. يعتبر العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي شديد السمية للجهاز التناسلي، مما يؤدي إلى انعدام النطاف المؤقت أو الدائم أو قلة النطاف. يمكن للمرضى الذين يعانون من حالات طبية مثل الذئبة والتصلب المتعدد وأمراض المسالك البولية مثل دوالي الخصية وانفتال الخصية وإصابة الحبل الشوكي وضعف القذف الاستفادة أيضًا من حفظ الحيوانات المنوية بالتجميد.

تخزين النطاف الذاتي وللتبرع:

يمكن تقسيم مستخدمي تخزين الحيوانات المنوية إلى مجموعتين: مجموعات ذاتية أو مجموعات مانحة. تشمل مجموعة الحفظ الذاتي المرضى الذين يحتفظون بالحيوانات المنوية أو أنسجة الخصية لأغراض علاج الخصوبة في المستقبل. بينما تضم مجموعة المانحين الرجال الذين يمثلون آباء بديلين للأزواج الذين يعانون من مشاكل عقم الذكور المعندة أو للنساء العازبات اللاتي يخططن لطفل من متبرع بالحيوانات المنوية. هؤلاء المتبرعون يختارون بنك الحيوانات المنوية للاستخدام في تقنيات الإخصاب المساعد.

تخزين الحيوانات المنوية لدى مرضى السرطان:

في الولايات المتحدة ما يصل إلى 9.2٪ من المرضى المصابين بالسرطان تكون اعمارهم اصغر من 45 عامًا، و 1.1٪ من

الذكور تقل أعمارهم عن 20 عامًا. في الولايات المتحدة من الشائع إحالة مرضى السرطان في سن الإنجاب إلى بنوك الحيوانات المنوية ويشكلون حوالي 44٪ من جميع الإحالات. يعتبر سرطان الخصية (المنوي وغير المنوي) أكثر الأورام المشخصة شيوعًا في الأشخاص بعمر الإنجاب. تشمل السرطانات الأخرى لمفوما هودجكين ولا هودجكين، وأورام الأنسجة الرخوة مثل الساركومات. تم الإبلاغ عن نسبة عالية من ضعف جودة السائل المنوي (وخاصة انعدام النطاف) لدى الرجال المصابين بالسرطان (64.2٪ -86.3٪). تشمل اضطرابات السائل المنوي الأخرى بين مرضى السرطان الذين تمت إحالتهم إلى بنوك الحيوانات المنوية قلة النطاف (49.8٪ - 53٪)، قلة النطاف الشديدة (22.6٪)، وانعدام النطاف (9.7٪ - 21٪)، و teratozoospermia هو الشذوذ الأكثر شيوعا (93.2٪) بين مرضى السرطان المعالجين.

سرطانات الخصية لها تأثيرات موضعية وجهازية على تكوين الحيوانات المنوية بسبب علاقتها بالعوامل المفرَزة ذات التأثير الموضعي مثل (β-hCG) والسيتوكينات. قد يؤدي الورم الخبيث إلى تخريب الحاجز الدموي الخصوي مما يؤدي إلى ظهور الأجسام المضادة للحيوانات المنوية. تشير التقارير إلى أن سرطان الخصية وعقم الذكور هو نتيجة أذيات الخصية التي تبلغ ذروتها في متلازمة سوء تصنع الخصية. هذه النظرية مدعومة بارتفاع معدل الإصابة بالسرطان الموضع (CIS) الشائع في خزعات الخصية المأخوذة من الرجال المصابين بالعقم. يمكن أن يتحول السرطان الموضع ((CIS إلى سرطان غازي في 50٪ من الحالات. بعض الآثار الجهازية للسرطان تشمل الحمى وسوء التغذية المرتبطة بالخباثة، استجابة مناعية شاذة، تبدلات هرمونية، إجهاد معمم، واستجابة التهابية. يؤدي هذا إلى زيادة إنتاج السيتوكينات مثل الإنترلوكينات (ILs) وعامل نخر الورم (TNF)، وكلها يمكن أن يكون لها عواقب مدمرة على وظيفة الخصية والحيوانات المنوية وقد يؤدي هذا أيضًا إلى اختلال الصيغة الصبغية في الخلايا المنتشة وتأذي الحيوانات المنوية حتى قبل علاج السرطان. لا توجد علاقة بين شدة العقم عند الرجال ومرحلة الخباثة. لذلك من المهم أن يعالج أخصائيو الأورام مخاطر خصوبة مريض السرطان بغض النظر عن التشخيص السريري أو مرحلة المرض. الوسائل العلاجية المستخدمة لعلاج السرطان لها درجات متفاوتة من التأثير على تكوين الحيوانات المنوية. يعتمد التأثير على تكوين الحيوانات المنوية على جودة الحيوانات المنوية قبل العلاج، ونوع الورم الخبيث، وخصائص الأدوية، ونظام العلاج، وقابلية التأثر

عند المريض. لذلك ليس من الممكن التنبؤ ما إذا كان المريض سيعاني من فقد النطاف بشكل دائم أو سيستعيد تكوين الحيوانات المنوية بشكل جزئي بعد العلاج. لهذا السبب تقر لجنة الأخلاقيات التابعة للجمعية الأمريكية للطب التناسلي ((ASRM والجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري (ASCO) بأهمية معالجة مسألة الحفاظ على الخصوبة وخطة العلاج لدى الرجال المصابين بالسرطان. توصي كلتا المنظمتين بأن يناقش الأطباء التأثير المحتمل لمضادات الغدد التناسلية الخاصة بعلاج السرطان وخيارات الحفاظ على الخصوبة مع مرضاهم.

حاليا تعد بنوك الحيوانات المنوية الطريقة الأكثر فعالية للحفاظ على القدرة الإنجابية لدى المرضى البالغين أو المراهقين من الذكور المصابين بالسرطان لاستخدامها لاحقًا في الاساليب الإنجابية المساعدة. فهي طريقة بسيطة وفعالة للحفاظ على القدرة الانجابية حتى في مرضى السرطان وضعف خصائص الحيوانات المنوية.

تخزين الحيوانات المنوية لدى المراهقين المصابين بالسرطان:

ازدادت حالات الإصابة بالسرطان بين المراهقين في العقود الثلاثة الماضية. ومع ذلك فإن معدلات البقيا قد تحسنت أيضًا بشكل ملحوظ. بنك الحيوانات المنوية هو خيار تناسلي متاح للمراهقين الصغار الذين يرغبون بالأبوة البيولوجية في المستقبل. تدعم ASRM و ASCO ممارسة تخزين الحيوانات المنوية في هؤلاء المرضى. ومع ذلك لا يتوفر بنك الحيوانات المنوية في جميع مراكز علاج أورام الأطفال، كما يتوفر عدد قليل جدًا من المرافق الملائمة للمراهقين. يجب أن يُمنح المراهقون البالغون من العمر 12 عامًا أو أكثر فرصة لتجميد حيواناتهم المنوية قبل بدء العلاج. في الحالات التي يكون فيها المراهقون قد وصلوا إلى مرحلة النضج الجنسي يمكنهم تقديم عينة من السائل المنوي عن طريق الاستمناء، في حين يمكن اعتماد طرق أخرى مثل التحفيز الاهتزازي للقضيب والقذف الكهربائي في الحالات التي لا يكون فيها الاستمناء ممكنًا. في الذكور قبل البلوغ يعتبر الحفاظ على الخصوبة تحديًا بسبب عدم وجود الحيوانات المنوية أحادية الصيغة الصبغية أو أرومات النطاف في أنسجة الخصية. في مثل هذه الحالات يكون تجميد أنسجة الخصية وعزل الخلايا الجذعية وزرعها ونضجها في المختبر من الخيارات التجريبية المتاحة. ازداد تخزين الحيوانات المنوية بين المراهقين والبالغين الشباب نتيجة للوعي

والتواصل الأفضل بين المريض ومراكز بنوك الحيوانات المنوية.

تحديات تخزين الحيوانات المنوية لدى المراهقين الذين تم تشخيص إصابتهم بالسرطان:

لوحظت تحديات كبيرة في العديد من الدراسات الاستقصائية التي أجريت في الولايات المتحدة وأستراليا ونيوزيلندا. فقد أظهر مسح كندي أن 17.8٪ فقط من المراهقين والشباب استخدموا خيارات الحفاظ على الخصوبة بين عامي 1995 و 2000. ويعزى هذا إلى حد كبير إلى عدم كفاية المعلومات حول خيارات بنك الحيوانات المنوية. وبالمثل أظهر استطلاع أجراه مركز بأمريكا الشمالية أن 28.1٪ فقط من المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 13 عامًا وأكبر قاموا بتخزين حيواناتهم المنوية. كانت بعض العوائق التي تمنع المراهقين الصغار من تخزين الحيوانات المنوية هي الحاجة الملحة إلى علاج السرطان، وقلق أخصائي الأورام من مناقشة الخصوبة والجنس مع المراهقين الصغار، وسوء التشخيص، والتكلفة، وصعوبة العثور على مراكز تخزين الحيوانات المنوية.

التحديات الأخلاقية والقانونية:

إن التداخل بين السرطان والخصوبة أثار العديد من القضايا الأخلاقية لأخصائيي الأورام وأخصائيي الخصوبة. يشكل تدبير السرطان فترة مرهقة للمرضى الصغار وآبائهم. يعد علاج الأورام الأكثر محافظة على الخصوبة خيارًا صعبًا له مخاطره ولذلك يلعب أخصائي الأورام دورًا أساسيًا ليس فقط في توفير أفضل خيارات العلاج بل يجب أيضًا أن يكون على دراية بالخيارات المتاحة للحفاظ على خصوبة المراهقين الأصغر سنًا الذين قد يرغبون في إنجاب أطفال بيولوجيين في المستقبل. أدى تخزين الحيوانات المنوية لأكثر من 20 عامًا بعد علاج سرطان الخصية إلى الخصوبة، ولكن تشير العديد من التقارير إلى أن أقل من 20٪ من الرجال الذين يخزنون حيواناتهم المنوية قبل علاج السرطان يستخدمونها من أجل الحمل. نادرًا ما يغطي التأمين تكلفة الحفظ بالتبريد، ومن المهم أن يكون المرضى على دراية بالتكاليف المالية المرتبطة بذلك. تتطلب السياسات الأخلاقية والقانونية أن تكون الإجراءات التي يتم اتخاذها عند القاصرين تخدم مصالحهم. يعتبر الحفاظ على الخصوبة عند القاصرين غير المؤهلين للموافقة أمرًا صعبًا. قد لا يوافق الوالدان خاصة إذا كان الإجراء تجريبيًا وينطوي على مخاطر تفوق الحد الأدنى ما لم يكن هناك فوائد إيجابية للطفل. يجب تقديم المشورة

لمرضى التخلص من العينات في تخزين الحيوانات المنوية فيما يتعلق بخيار المستقبل والمتطلبات القانونية لإنجاز ذلك. كما يجب توقيع مستند قانوني من قبل العميل بحيث يختار من ينوب عنه ليرث الملكية في حالة وفاته أو يختار التخلص من العينات أو التبرع بها للأبحاث. تعتبر القضايا الأخلاقية المتعلقة بتأثير السرطان على الإنجاب مهمة جداً، فتأثير علاج السرطان على القدرة التناسلية وإحداثه للطفرات الجينية من أكبر مخاوف الناجين من السرطان، إضافة إلى أن احتمال النكس عند مريض كان قد تعافى من السرطان وما قد ينتج عنه من موت مبكر وبالتالي ترك طفل قاصر يتيماً مع أحد الوالدين أيضاً من المشاكل المأخوذة بعين الاعتبار. بالرغم من أن بعض الأطباء تساءلوا عما إذا كان من الأخلاقي السماح لهؤلاء المرضى بالإنجاب إلا أن التحليل الأخلاقي لم يقدم أسبابًا مقنعة لحرمان الناجين من السرطان من فرصة الإنجاب. وبالمقابل فإن استخدام الحيوانات المنوية من قبل الزوجة بعد وفاة المريض يعد مسألة أخرى حساسة من الناحية الأخلاقية، ولذلك أقر النظام القانوني بأن رغبات الشخص السابقة لوفاته بشأن التخلص من الحيوانات المنوية ملزمة بعد الوفاة. ومن هنا تأتي أهمية أن تقوم برامج تخزين الحيوانات المنوية بإعلام مرضى السرطان بالخيارات المتاحة لاستخدام حيواناتهم المنوية في المستقبل. تتوفر خيارات تجريبية للحفاظ على الخصوبة لدى الأولاد قبل سن البلوغ لأن الأرومات المنوية والنطاف لم تتشكل بعد. يعد الحفاظ على أنسجة الخصية والخلايا المنتشة لدى المرضى الصغار المصابين بالسرطان من الخيارات التجريبية. كما أن زرع الخلايا الجذعية المنوية يعد طريقة جديدة للحفاظ على الخصوبة عند المرضى الذكور قبل سن البلوغ. توجد الخلايا المنتشة للحيوانات المنوية في أنسجة الخصية قبل البلوغ ويمكن عزلها وحفظها بنجاح من خلال التبريد، إذ تتمتع هذه الخلايا الجذعية بإمكانية زرعها ذاتيًا في الخصية فتقوم بإعادة استعمار الأنابيب المنوية والبدء في تكوين الحيوانات المنوية. لكن لا يُنصح بالزرع الذاتي في الحالات التي يكون فيها احتمال وجود نقائل سرطانية خفية مرتفعًا. ففي مثل هذه الحالات، يمكن إجراء زرع خلايا الحيوانات المنوية البشرية في الحيوانات (زرع مغاير) في ظل ظروف تجريبية. ومع ذلك فإن خطر إدخال الفيروسات القهقرية المعدية للحيوانات في الخط الإنتاشي البشري عند استخدام هذه الخلايا للحمل هو احتمال وارد. من التحديات الأخرى المرتبطة بهذه التقنية الأذيات الإقفارية التي تصيب أنسجة الخصية المزروعة وتخصيب الخلايا الجذعية المنوية في المختبر والنقل غير الباضع

للخلية المنتشة إلى الخصية. في كثير من الحالات، قد يموت الشخص الذي قام بتخزين حيواناته المنوية دون أن يستخدم العينات المخزنة في الإنجاب. فالسؤال المهم هنا هو ما إذا كان المتوفى قد وافق قبل الوفاة على استخدام الحيوانات المنوية بعد وفاته أم لا وذلك من خلال وصية أو أي شكل قانوني آخر للموافقة. لذلك فإن رغبة الشخص في التخلص من الحيوانات المنوية ملزمة قانونًا حتى بعد وفاته، فإذا كان الشخص قد أعطى تعليمات بإتلاف كل هذه المواد أو عدم استخدامها بعد وفاته، فيجب احترام رغبته. تعترف المحاكم بشرعية الاطفال المولودين بعد حمل بالنطاف المخزنة فقط في حال كان المتوفى قد أعطى تعليمات واضحة خلال حياته حول إمكانية استخدام حيواناته المنوية بعد وفاته.

طلبات استخدام الحيوانات المنوية بعد الوفاة:

من التحديات الأخرى الزيادة في الحصول على الحيوانات المنوية بعد الوفاة (PSP) والتي تشكل تحدي طبي وقانوني وأخلاقي. حدثت أول حالة PSP في عام 1980. وكانت الحالة الأولى لطفل مولود من حمل بالنطاف المأخوذة بعد الوفاة في عام 1999.

يتم استخراج الحيوانات المنوية في غضون 24-36 ساعة من الوفاة وحفظها بالتبريد في بنك الحيوانات المنوية إلى حين استخدامها. يمكن الحصول على الحيوانات المنوية عن طريق شفط البربخ أو خزعة الخصية عن طريق الجلد أو إزالة الخصيتين بالكامل. هناك العديد من الاعتبارات الأخلاقية مع PSP بما في ذلك الموافقة المستنيرة وحقوق المتوفى ودوافع الطرف الطالب والمصلحة الفضلى للطفل. هناك لوائح صارمة بشأن الحصول على الحيوانات المنوية بعد الوفاة، فنجد أن PSP غير قانوني في فرنسا والسويد وكندا وألمانيا وبعض الولايات في أستراليا. في المملكة المتحدة يعتبر تخزين الحيوانات المنوية دون إذن خطّي من المتبرع غير قانوني. وضعت إسرائيل بروتوكولًا من جزأين يمكن فيه استعادة الحيوانات المنوية من رجل ميت أو يحتضر، ولكن يجب الحصول على أمر من المحكمة قبل استخدامه للحمل. لا توجد لائحة حكومية خاصة بـ PSP في الولايات المتحدة وتنص الجمعية الأمريكية للطب التناسلي على أن طلبات الحصول على الحيوانات المنوية من المريض الميؤوس من شفائه أو بعد الوفاة بفترة وجيزة هي طلبات غير ملزمة. تقع المسؤولية على عاتق الأطباء ولجنة الأخلاقيات لتحديد ما إذا كان الحصول على الحيوانات المنوية

بعد الوفاة مناسبًا أم لا وتحديد متى يتم ذلك. إن قلة التنظيم الخاص بالمسائل الأخلاقية والقيود الزمنية الخاصة بتحصيل الحيوانات المنوية، يجعل من الصعب على المؤسسات الطبية الفردية أن يكون لديها بروتوكول لمساعدة الأطباء في عملية استرجاع الحيوانات المنوية بعد الوفاة. تم تحديد 6 مكونات من بروتوكول PSP وتشمل:

(1) الإثباتات.

(2) شروط الأهلية.

(3) الشخص المعني لتؤخذ منه الحيوانات المنوية.

(4) قيود الاستخدام في التكاثر.

(5) اللوجستيات.

(6) موانع الاستعمال.

تخزين الحيوانات المنوية في المناطق المصابة بفيروس زيكا:

فيروس زيكا (ZIKV) هو فيروس مصفِّر وينتقل عن طريق بعوض الزاعجة المصرية. لا تقتصر المشكلات الصحية المسبَّبة بواسطة ZIKV على أمريكا الجنوبية والوسطى بل يمتلك الفيروس إمكانية انتشار إلى الولايات المتحدة.

ينتقل الفيروس عن طريق الاتصال الجنسي و80 ٪ من المصابين بفيروس ZIKV لا تظهر عليهم أعراض. وهذا يثير مخاوف من أن الرجل الذي لا تظهر عليه أعراض قد يخزن عينات من السائل المنوي المصاب لعلاج الخصوبة أو للتبرع. ومع ذلك التوصيات الحالية لا تنصح بتحليل السائل المنوي عند الرجال اللاعرضيين. يمكن إجراء تقييم مخاطر الانتقال الجنسي باستخدام rRT-PCR، إذ يشكل الاختبار الأكثر استخدامًا في حالات انتقال العدوى بفيروس ZIKV عن طريق الاتصال الجنسي، ولكن لم يتم التحقق من موثوقيته أو أنه متاح على نطاق واسع لاستخدامه في تحليل عينات السائل المنوي. بالإضافة إلى ذلك، فإن تبلور الحيوانات المنوية عند حفظ السائل المنوي بالتبريد غير فعال في القضاء على ZIKV. حتى بعد غسل الحيوانات المنوية، أظهرت الدراسات أنه ما يقرب من 3٪ إلى 5٪ من المرضى لديهم مستويات غير قابلة للكشف من ZIKV في السائل المنوي. يتم عزل عينات السائل المنوي المخزنة من قبل المرضى إيجابيي التحاليل الدموية الذين ثبتت إصابتهم بالفيروس. ومع ذلك، من الصعب اعتماد تدابير عزل للرجال الذين لديهم تاريخ سفر إلى منطقة انتقال نشط خلال آخر 4-2 سنوات. العديد من بنوك الحيوانات

المنوية غير قادرة على فحص عيناتها، لذلك ليس من الواضح ما هي تدابير العزل التي يمكن اتخاذها فيما يتعلق بأي متبرع لديه سوابق سفر إلى منطقة انتقال نشط وما إذا كان ينبغي عليهم تخزين عينات السائل المنوي قبل السفر. وبالمقابل ليس من الواضح ما إذا كان الرجال المقيمون في نيويورك والتي تمثل حاليًا الولاية الأمريكية التي لديها أكبر عدد من حالات ZIKV المؤكدة يخططون لتخزين عينات السائل المنوي الخاصة بهم إذا أصبحت المنطقة نشطة.

-هناك ثلاثة مصادر للعدوى الفيروسية:

1-الفيروسات الحرة في البلازما المنوية.

2-الفيروسات المرتبطة بالحيوانات المنوية

3-الكريات البيض المصابة.

إن خطر انتقال فيروس ZIKV في إجراءات الإخصاب المساعد مثل حقن السائل المنوي داخل الهيولى (ICSI) منخفض، إذ يقلل الحقن المجهري من مخاطر الانتقال عن طريق إزالة الحمل الفيروسي المرتبط بالبلازما المنوية وخلايا الدم البيضاء إلى حد كبير من خلال غسيل الحيوانات المنوية. تقلل هذه الطريقة بشكل كبير من المخاطر. ومع ذلك فإن فعالية هذه التقنيات في منع انتقال ZIKV محدودة. فإذا كان ZIKV قادرًا على اختراق الحاجز الدموي الخصوي فإن إصابة الخلايا الجذعية المولدة للحيوانات المنوية يمكن أن تشكل مصدر قلق خطير. لذلك من المهم منع التصاق ZIKV بسطح خلية الحيوانات المنوية في الأزواج الذين يفكرون في الحقن المجهري (ICSI).

تخزين النطاف عند إجراء تغيير الجنس:

النساء المتحولات جنسياً هن ذكور تحولوا جنسياً إلى إناث

إنها حالة يواجه فيها الذكر هوية جنسية لا تتوافق مع جنسه الذكري المحدد ولديه رغبة قوية في أن يتمتع بخصائص هرمونية ونفسية وتشريحية أنثوية. يتراوح معدل الانتشار من 1:11900 إلى 1:45000 وتعكس هذه الأرقام فقط الأفراد الذين يسعون للحصول على المساعدة الطبية وأولئك الذين لديهم إمكانية الوصول إلى العيادات الصحية. تشير دراسة حديثة تستند إلى البيانات في الولايات المتحدة إلى أن معدل انتشار التحول الجنسي يبلغ 0.6٪. غالباً ما يكون لدى النساء المتحولات جنسيًا الرغبة في تكوين أسرة، ومع توفر تقنيات الإخصاب المساعد يمكن أن يستفدن من بنوك الحيوانات المنوية قبل العلاج

بالهرمونات المعيضة أو تغيير الجنس. أفضل توقيت لتخزين الحيوانات المنوية لهؤلاء المرضى هو قبل خضوعهم للعلاج الهرموني لتغيير الجنس. إذا كان المرضى غير قادرين على القذف فيمكن الاعتماد على رشف الحيوانات المنوية البربخية والخصوية. لكن في حالة انعدام النطاف أو عدم القذف بسبب العلاج الهرموني فعادة ما يكون جمع الحيوانات المنوية من الخصية غير ناجح، في مثل هؤلاء المرضى يوصى باستئصال الخصية وجمع الحيوانات المنوية منها قبل الخضوع لجراحة تغيير الجنس. أظهر استطلاع للرأي شمل 121 امرأة متحولة جنسياً أن 77٪ منهن سيكونون مهتمين جدًا بتخزين الحيوانات المنوية. هناك ثلاثة عوامل مهمة تحد من وصول المتحولات جنسياً إلى بنوك تخزين الحيوانات المنوية وهي:

1- أن بنوك الحيوانات المنوية لا تزال جديدة نسبيًا.

2- صعوبة وصول النساء المتحولات إلى المرافق الطبية.

3- الاعتبارات الأخلاقية المتعلقة باستخدام الحيوانات المنوية المجمدة في الإخصاب المساعد مستقبلاً.

لوحظت زيادة في عدد المتحولين جنسياً الذين قاموا بتخزين الحيوانات المنوية نسبة إلى من قاموا بذلك من الأسوياء جنسياً. وأظهر المتحولون جنسياً انخفاض تركيز الحيوانات المنوية وإجمالي عدد الحيوانات المنوية المتحركة ونسبة أعلى من الاصابة بقلة النطاف بالإضافة إلى ضعف معايير الحيوانات المنوية. كما لوحظ ارتفاع حساسية حركة الحيوانات المنوية للتجميد في عينات النساء المتحولات جنسياً. وكانت النساء المتحولات أصغر بكثير من الرجال الأسوياء جنسياً وأظهروا معايير ضعيفة للحيوانات المنوية. ومع ذلك يتم تشجيع الأطباء على الاستمرار في تقديم المشورة لمرضاهم المتحولين جنسيًا فيما يتعلق بتخزين الحيوانات المنوية.

تخزين النطاف عند مرضى الإيدز:

أظهر الرجال المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) والمصابون بفيروس (HCV) وجود هذه الفيروسات في السائل المنوي ووجود خطر كبير للانتقال الجنسي. تفاعل البلمرة المتسلسل (nPCR) هو الطريقة الأكثر حساسية للكشف عن فيروس نقص المناعة البشرية وHCV. يمكن لإجراءات غسل الحيوانات المنوية القضاء على الفيروسات الموجودة بالسائل المنوي ويمكن تأكيد غياب هذه الفيروسات بواسطة nPCR. فقط العينات التي تم التأكد من أنها سلبية لفيروس نقص

المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد سي تُستخدم لاحقًا في تقنيات الإخصاب المساعد مع وجود خطر ضئيل للانتقال. عند الرجال الذين يعانون من قلة النطاف الشديدة تم استخدام الغسيل المتكرر والطرد المركزي مع القضاء التام على الحمل الفيروسي بعد إزالة البلازما المنوية. ويوصى بضرورة قبول المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية في برامج الإخصاب المساعد عند اكتشاف الحيوانات المنوية المتحركة عندهم وتأكيد غياب الجزيئات الفيروسية. في المختبرات المجهزة للتعامل مع العينات المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية ومعالجتها يمكن تقديم خدمات الإخصاب المساعد للرجال الذين يعانون من انعدام النطاف والمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية أو التهاب الكبد الوبائي إذ يمكن استخدام الحيوانات المنوية المستخرجة جراحيًا من الخصية أو البربخ. وفقًا لقانون الأمريكيين ذوي الإعاقة (1990) لا يمكن حرمان الأزواج المصابين بالفيروسات المنقولة بالدم والتي تؤدي إلى أمراض معدية من علاج الخصوبة طالما لا يوجد تهديد مباشر على صحة وسلامة الآخرين. يوجد ثلاثة أنواع من المرضى المصابين بالعدوى في سياق علاج الخصوبة:

1- المصابون بفيروس نقص المناعة (HIV).

2- التهاب الكبد (HCV).

3-التهاب الكبد (HBV).

مع الاخذ بعين الاعتبار أن 75% من الرجال والنساء المصابين بفيروس (HCV) وفيروس نقص المناعة البشرية هم في سن الإنجاب. بغض النظر عن القضايا القانونية والأخلاقية، يواجه أخصائيو أمراض الذكورة وعلماء الأجنة مسألة أمان البروتوكولات المختبرية المستخدمة عند العمل مع الخلايا الجنسية والأجنة من مرضى الأمراض المعدية. تملي الحالة المصلية للمريض العلاجات المناسبة له. ومع تعديلات طفيفة في البروتوكولات يمكن استيعاب المرضى المصابين بحالة مرضية مستقرة وأحمال فيروسية منخفضة. لم يتم الإبلاغ عن أي ارتباط بين فيروس نقص المناعة البشرية والحيوانات المنوية المتحركة التي تم جمعها بواسطة gradient sperm followed by swim-up. لم تكتشف كل من الكيمياء النسيجية المناعية وnPCR عن وجود فيروس نقص المناعة البشرية المرتبط بالحيوانات المنوية إذ لا توجد مستقبلات فيروس نقص المناعة البشرية (CD4 وCXCR4 وCCR5) المتضمنة في عدوى الكريات البيض على سطح الحيوانات المنوية. وجود الكريات البيض في السائل المنوي هي الطريقة الرئيسية للعدوى

بفيروس نقص المناعة البشرية. لذلك تم تحديد احتياطات السلامة التي يجب مراعاتها في التعامل مع الذكور أو الإناث الحاملين والمصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري والذين يخضعون لإجراءات الإخصاب المساعد. كان الهدف من معالجة عينات السائل المنوي المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية هو تقليل الحمل الفيروسي الذي يمكن قياسه بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل. يشمل الغسيل تخليص الحيوانات المنوية من الحبيبات التي تم الحصول عليها عن طريق تدرج الكثافة. في أي من تقانات الإخصاب المساعد التي تستخدم إجراءات الغسيل الخاصة هذه كان هناك انقلاب مصلي للشريك أو الأطفال المولودين. يتم تحليل معطيات السائل المنوي وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية (WHO) لعام 1999. لأسباب تتعلق بالسلامة، وبما أن الحيوانات المنوية تستخدم فقط مع أطفال الأنابيب والحقن المجهري فإن المعطيات الشكلية للحيوانات المنوية ليس ضروريًا. يتم غسل عينة السائل المنوي الأولية بنسبة حجم 1: 1باستخدام وسط خاص لغسيل الحيوانات المنوية، ويتم التخلص من المادة الطافية. بالنسبة لعينات السائل المنوي ذات تركيز للحيوانات المنوية المتحركة> (2 × 106)، يتم غسل الحيوانات المنوية عن طريق وضعها بثلاث طبقات متدرجة الكثافة (90٪، 70٪، 60٪ على التوالي). يتم غسل الحبيبات في 5 مل من الوسط الخاص بالحيوانات المنوية ويتم التخلص منها. يتم التخلص من المادة الطافية وذلك من خلال إزالة 1.5-0.5 مل. بعد 45 دقيقة يتم الحصول على ال 0.35 مل العلوي من كل أنبوب وتجميعه. يتم غمر نصف العينة على الفور في النتروجين السائل LN2 لإجراء تفاعل البوليميراز المتسلسل والنصف الآخر يخلط مع وسط تجميد للحيوانات المنوية ويتم تجميدها لحين الاستخدام وذلك بعد التأكد من سلبية وجود الفيروس في العينة. بالنسبة للعينات قليلة الحيوانات المنوية يتم تحضير الحيوانات المنوية عن طريق الغسيل البسيط وإعادة التعليق بعد إزالة البلازما المنوية تمامًا. يخضع المرضى الذين يقومون بتجميد الحيوانات المنوية الذاتية لفحص وجود الأمراض المعدية. يمكن تخزين الحيوانات المنوية بأمان إذا تم تخزينها في انابيب CBS عالية الأمان وعازلة للحرارة ومانعة للتسرب. في حالة عدم توفر أنابيب CBS يمكن حفظ العينات بوسائل تخزين طويلة الأجل. يتم تجميدها في حاويات خاصة معقمة لتبريدها وتخزينها حتى يتم نقلها خارج الموقع. لكشف الحمل الفيروسي يتم استخلاص الأحماض النووية وفقًا لتعليمات المصنع، حيث يتم إجراء عمليتي استخلاص بالتوازي،

أحدهما من عينة الحيوانات المنوية والآخر من عينة الحيوانات المنوية بعد إضافة الحمض النووي الريبي لفيروس نقص المناعة البشرية الذي تم الحصول عليه من بلازما مصابة بالفيروس للكشف عن وجود عامل النسخ أو مثبطات التضخيم بعد استخراج الحمض النووي. اختبارات PCT وnPCR وAMPLICOR HIV-1 MONITOR حساسة للغاية ويمكنها اكتشاف أي بقايا فيروسية. يسمح الحفظ بالتبريد بإعادة تفعيل تفاعل البوليميراز المتسلسل وذلك في حال فشل تحديد إيجابية أو سلبية العينة في يوم الاختبار. يجب أن يكون الحمل الفيروسي في العينة غير قابل للكشف. يتم التخلص من العينات الإيجابية ولا يتم استخدامها في الحقن المجهري. يمكن الحصول على السائل المنوي المقذوف بعدة طرق لحفظ الحيوانات المنوية بالتبريد. الطريقة المقبولة والشائعة لجمع عينة السائل المنوي هي الاستمناء. وعندما تكون هذه الطريقة غير ممكنة فهناك تقنيات أخرى غير غازية للمساعدة في عملية الجمع. في حين أن التحفيز الاهتزازي للقضيب هو أبسط هذه التقنيات الخاصة إلا أن التقنيات الغازية تشمل القذف الكهربائي لاستعادة منعكس القذف أو الجراحة لجمع الحيوانات المنوية من خلال شفطها من البربخ أو استخراجها من الخصية (TESE). في هذا القسم ينصب التركيز الأساسي على حفظ السائل المنوي باستخدام طريقة التجميد البطيء.

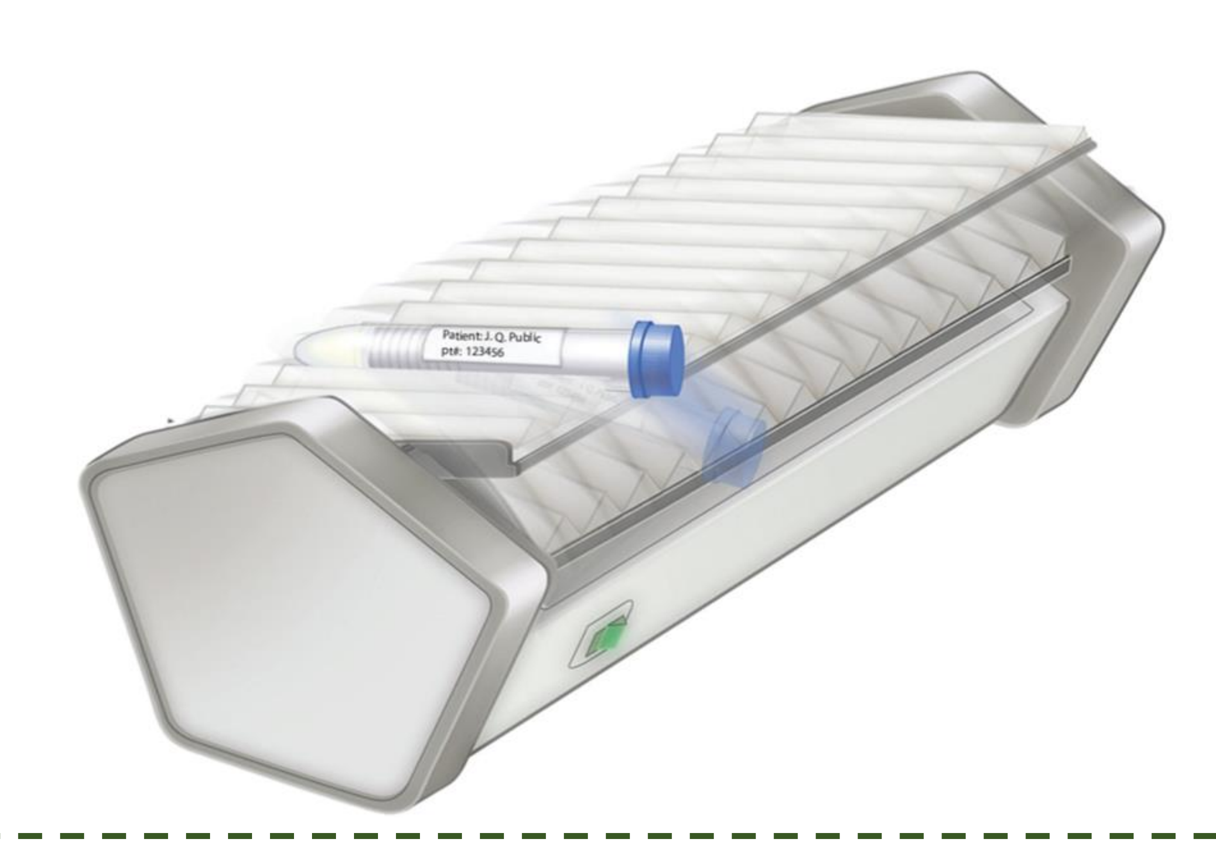
بروتوكول تخزين الحيوانات المنوية المقذوفة:

يمكن الحصول على السائل المنوي المقذوف بعدة طرق لحفظ الحيوانات المنوية بالتبريد. الطريقة المقبولة والشائعة لجمع عينة السائل المنوي هي الاستمناء. وعندما تكون هذه الطريقة غير ممكنة فهناك تقنيات أخرى غير غازية للمساعدة في عملية الجمع. في حين أن التحفيز الاهتزازي للقضيب هو أبسط هذه التقنيات الخاصة إلا أن التقنيات الغازية تشمل القذف الكهربائي لاستعادة منعكس القذف أو الجراحة لجمع الحيوانات المنوية من خلال شفطها من البربخ أو استخراجها من الخصية (TESE). في هذا القسم ينصب التركيز الأساسي على حفظ السائل المنوي باستخدام طريقة التجميد البطيء. تحفظ عينات السائل المنوي المجموعة من خلال التبريد، إلا إذا كان العلاج سيبدأ على الفور، مع التوصية بالامتناع عن ممارسة الجنس لمدة 2-7 أيام قبل الجمع حسب توصيات منظمة الصحة العالمية (2010). إذ ستؤدي العينات التي تم جمعها في هذه الفترة إلى معايير جيدة من حيث حجم السائل

المنوي، وتركيز الحيوانات المنوية، وإجمالي عددها، وتكسر الحمض النووي للحيوانات المنوية. من المهم أن يجمع المرضى عينة السائل المنوي في وعاء معقم وخالي من الملوثات وأن يكون واسع الفم بدون الاستعانة باللعاب أو مواد زيتية غير تلك التي يوفرها المختبر. عندما تمر عينة السائل المنوي بفترة التسييل القياسية يتم إذابة قنينة مجمدة من test-yolk buffer (TYB) قبل استخدامها في تقنية التجميد البطيء اليدوي. يحتوي test-yolk buffer هذا مع الجنتاميسين على مزيج من TES (N-Tris [هيدروكسي ميثيل] ميثيل-2-أمينو إيثان سلفونيك أسيد)، Tris ([هيدروكسي ميثيل] أمينو ميثان)، مع صفار البيض ودكستروز. هذا الواقي من التجمد المقبول على نطاق واسع له عمر أطول ويثبت الحيوانات المنوية عن طريق تغيير نسبة الفوسفوليبيد إلى الكوليسترول. كما أنه يؤدي بشكل فعال إلى استرداد أعلى للحيوانات المنوية المتحركة مع زيادة السعة واحتمال اختراق الحيوانات المنوية. يعمل TYB مع الجنتاميسين على زيادة قدرات الحيوانات المنوية عن طريق تقليل الأضرار التي تسببها أنواع الأكسجين التفاعلي (ROS). بمجرد تسييل العينة ستخضع لفحص مجهري حيث يتم تقييم المظهر والحجم واللزوجة ودرجة الحموضة متبوعًا بتحليل مجهري باستخدام محلل السائل المنوي بمساعدة الكمبيوتر (CASA) لتحديد تركيز الحيوانات المنوية وحركتها وسرعتها الخطية قبل إضافة TYB. بعد تقييم جميع متغيرات الحفظ المسبق للحيوانات المنوية، تتم إضافة قسامة TYB تساوي 25٪ من الحجم الأصلي للعينة إلى عينة السائل المنوي مع مراعاة التعقيم. يجب وضع العينة ومجموعة TYB في أنبوب اختبار هزاز لمدة 5 دقائق لضمان خلط العينة برفق. يجب تكرار عملية إضافة قسامة 25٪ من TYB متبوعًا بخلط لطيف ثلاث مرات أخرى بحيث يساوي الحجم الإجمالي لـ TYB المضاف على 4 قسامات مختلفة حجم عينة السائل المنوي الأصلية. بعد إضافة الكمية المطلوبة من TYB وخلطها برفق يجب فحص كمية صغيرة من العينة مجهريًا باستخدام مجهر متباين الطور لتقييم النسبة المئوية لحركة الحيوانات المنوية قبل الحفظ بالتبريد. يجب أن يتم تقسيم الكمية المتبقية من العينة الممددة بالتبريد بالتساوي في أجهزة التبريد الخاصة بالمريض باستخدام تقنية معقمة. يتم أيضًا إضافة وعاء مبرد إضافي لاختبار حركة الحيوانات المنوية بعد الذوبان مع كل عينة يتم تجميدها.



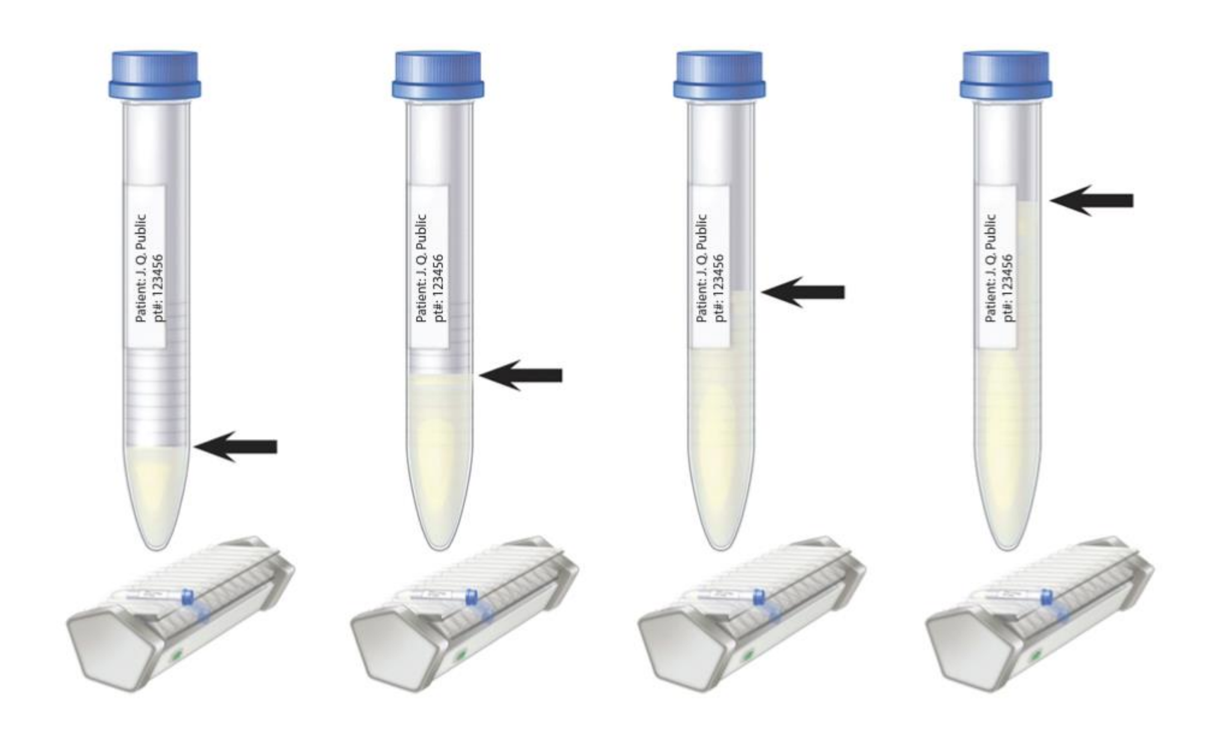
الشكل 17.1: تضبط الحاضنة على حرارة 37 درجة مئوية من أجل تسييل عينة السائل المنوي.



الشكل 17.2: يتم هز العينة لمدة خمس دقائق.



الشكل 17.3



الشكل 17.4: توزيع عينة المريض بالتساوي على قوارير مبردة باستخدام ماصة معقمة.

يجب أن يتم التجميد في غضون 1.5 ساعة من جمع العينة. بعد تقسيم عينة السائل المنوي المخففة بالتبريد إلى أنابيب مبردة يجب وضع هذه الأنابيب منتصبة في علب التبريد. يجب أيضًا أن تكون العلب المبردة خاصة بالمريض فقط وأن تحتوي فقط على اثنين من الأنابيب المبردة. يجب وضع العلب المبردة منتصبة بغرفة التبريد ووضعها في ثلاجة بدرجة حرارة -20 درجة مئوية لمدة 8 دقائق. بعد هذه الفترة يجب إبقاء المبردة مع القوارير المبردة في وضع مستقيم ووضعها في خزان بخار LN2 عند درجة حرارة -80 درجة مئوية لمدة ساعتين على الأقل. بعد ذلك يجب قلب الأنابيب وغمرها في النيتروجين السائل (-196 درجة مئوية). بعد 24 ساعة من التخزين في النيتروجين السائل ستكون الأنابيب المبردة جاهزة لاختبار ما بعد الذوبان. يجب إزالة الأنابيب المبردة ووضعها في حاضنة عند 37 درجة مئوية لمدة 20 دقيقة حتى تذوب. يجب خلط الأنبوب جيدًا قبل التحليل المجهري باستخدام غرفة خلوية ثابتة وCASA، كما تمت مناقشته من قبل. خلال الاختبار بعد الذوبان سيتم تقييم العينة المذابة المخففة بالتبريد من حيث العدد والحركة. والحركة الخطية وحركة الرأس الجانبية. يمكن أيضًا تقييم بقاء الحيوانات المنوية بالتبريد عن طريق أخذ النسبة المئوية للحركة لعينة ما بعد الذوبان وتقسيمها على النسبة المئوية لحركة عينة التجميد المسبق. ستساعد القيمة الإجمالية للحيوانات المنوية المتحركة في تحديد عدد مرات الإلقاح في كل بنك. سيتم اعتبار إجمالي عدد الحيوانات المنوية المتحركة الأقل من 3.75 مليونًا 0 تلقيح، و3.75-7.49 مليونًا سيكون 0.25 تلقيح، 7.5 مليون -7.49 مليونًا 0.5 تلقيح، وأخيرًا أي تلقيح يتراوح بين 15 مليونًا و20 مليونًا يعتبر تلقيحًا واحدًا.

تخزين الحيوانات المنوية باستخدام معدات الجيل الثاني للتخزين:

يوجد عوامل تحد من استخدام الحيوانات المنوية بطريقة التبريد من بينها العوامل الحساسة للوقت، والتشخيص السريري، والعثور على بنك محلي لتخزين الحيوانات المنوية، وكون حفظ السائل المنوي بالتبريد مرهقًا للغاية بالنسبة لبعض لمرضى. قد لا تساعد هذه الطريقة في المواقف التي قد يشعر فيها المرضى بالحرج أو عدم الراحة عند جمع عينة من السائل المنوي في المختبر أو المستشفى. يؤدي السفر إلى مدن أخرى أو دول مجاورة من أجل تخزين الحيوانات المنوية إلى مزيد من التوتر عند المرضى. للتخفيف من ذلك تتوفر

مجموعة أدوات لجمع الحيوانات المنوية في المنزل تسمى (NextGen) تم تطوير هذه المجموعة من قبل مختبر طب الذكورة في Cleveland Clinic وتسمح للرجال بجمع عينات السائل المنوي في منازلهم وشحنها خلال ليلة واحدة إلى المختبر لإجراء التحاليل والتخزين. تستخدم مجموعة NextGen وسط للتبريد، وغطاء لحفظ التبريد، وثلج للمساعدة في الحفاظ على معطيات السائل المنوي أثناء عملية الشحن. شوهدت معدلات مماثلة للبقاء بالتبريد بين العينات التي تم جمعها في الموقع من الرجال المصابين بالعقم (53.14 ± 28.9٪ مقابل 61.90 ± 20.46٪؛ P = 0.51). وشوهدت معدلات مماثلة للحفظ بالتبريد في المرضى المصابين بالسرطان باستخدام NextGen مقارنة مع جمع العينات في الموقع (52.71 ± 20.37٪ مقابل 58.90 ± 22.68٪؛ p = 0.46). طالما أن حركة الحيوانات المنوية كافية، يمكن استخدام عينات السائل المنوي المشحونة خلال ليلة واحدة والمحفوظة بالتبريد في عدد من تقانات الإخصاب المساعد. لذلك يمكن للمرضى المصابين بالسرطان تخزين حيواناتهم المنوية باستخدام مجموعة NextGen بفعالية مماثلة للرجال الذين يخزنون الحيوانات المنوية لأسباب العقم.



الشكل 17.5: وضع القوارير المبردة في قصب التبريد.



الشكل 17.6: توضع قصبات التبريد الحاوية على القوارير المبردة منتصبة في المجمدة بحرارة 20- درجة مئوية لمدة 8 دقائق.



الشكل 17.7: توضع القوارير المبردة وقصبات التبريد عموديا في خزان التبريد.



الشكل 17.8

Info | Acquire | Morph | Display | Print/File | Edit/Sort | Setup | Exit

8.0 mm | 36.8 °C | Cici F. Patient (ID# 1234567 | Date xx/xx/xxxx 3:21 | ADMIN

Analysis Setup
Optics Setup
Stage Setup
Morph Setup
User Setup
Htr Tools

SETUP No. 1 | Normal Low | Next | Use setups in image file | Reset

IMAGE CAPTURE
Frames Per Sec. 60 Hz -- +
No. of Frames 30 -- +

CELL TRACK REFERENCE
VAP
VCL
VSL
= Cell per frame
STR = VSL / VAP x 100
LIN = VSL / VCL x 100

DEFAULTS (If < 5 Motile Cells)
Cell Size 6 pix -- +
Cell Intensity 160 -- +

PROGRESSIVE CELLS
Path Velocity(VAP) 25.0 µ/s -- +
Straightness(STR) 80.0 % -- +

DEFAULTS (If < 5 Motile Cells)
Cell Size 6 pix -- +
Cell Intensity 160 -- +

SLOW CELLS
Slow Cells Motile Static
VAP Cutoff 5.0 µ/s -- +
VSL Cutoff 11.0 µ/s -- +

الشكل 17.9: عرض لـ CASA يظهر معلمات حركة الحيوانات المنوية.

دليل عدد القذفات المخزنة في بنوك الحيوانات المنوية:

جودة الحيوانات المنوية لدى مرضى السرطان (قبل التجميد وبعد الذوبان) بشكل عام أسوأ من تلك الخاصة بالمتبرعين الأصحاء. يُظهر المرضى المصابون بسرطان البروستات أفضل عدد حركي إجمالي للتجميد الأولي (TMC؛ 155.1 × 106)، بينما يظهر سرطان الدم الليمفاوي العدد الأسوأ (26.8 × 106). من بين جميع معطيات السائل المنوي وبالمقارنة مع الشواهد كانت الحركة هي الأكثر تأثراً في مرضى السرطان (<5 × 106 TMC). تعتمد جودة الحيوانات المنوية أيضًا على مدة الامتناع عن ممارسة الجنس بين أوقات جمع عينات السائل المنوي. عندما يكون علاج السرطان مستعجلاً يمكن تقليل وقت الامتناع عن ممارسة الجنس الطبيعي إلى 2- 5 أيام مع جمع عينات بتواتر أكبر. أظهر Agarwal وآخرون (2016) أن الامتناع عن ممارسة الجنس لمدة أقل من 24 إلى 48 ساعة أدى إلى نتيجة مماثلة من حيث الجودة بعد الذوبان لتلك الناتجة بعد الامتناع عن ممارسة الجنس 48-72 ساعة أو أكثر. يتم تحديد عدد العينات التي يمكن تجميدها حسب نوعية الحيوانات المنوية وحسب صحة الفرد ونوع السرطان. تحدد جودة الحيوانات المنوية عدد القوارير المحفوظة بالتبريد ونوع الإجراء المطلوب في الإخصاب المساعد لتحقيق الحمل. كقاعدة عامة نظرًا لنسبة 50٪ من بقاء الحيوانات المنوية على قيد الحياة عند الحفظ بالتبريد فإن العديد من المختبرات تعتبر أن عدد الحيوانات المنوية المتحركة البالغ 10 ملايين بعد الذوبان ضروري للحصول على ما يقرب من 5 ملايين حيوان منوي بعد الذوبان والذي يمثل عدداً مناسباً للحقن داخل الرحم (IUI). هذا هو العدد المثالي للحيوانات المنوية المجمدة لكل أنبوب بحيث يمكن استخدام كل أنبوب مع كل IUI لاحق. بما أن مرضى السرطان لديهم مؤشرات أسوأ للسائل المنوي، لذلك يجب أخذ عدد الحيوانات المنوية المتحركة بعد الذوبان بعين الاعتبار في التلقيح داخل الرحم. هناك حاجة إلى رقم (< 5 × 106 TMC) من أجل التلقيح الاصطناعي التقليدي. أما إذا كان عدد الحيوانات المنوية أو غيرها من المؤشرات الأخرى أقل من هذا فيمكن تقسيم العينات إلى عدد من القوارير لاستخدامها في الحقن المجهري.

العوامل التي تؤثر على جودة الحيوانات المنوية بعد الذوبان:

إن الحفظ بالتبريد عن طريقة التجميد البطيء لها نصيبها من النتائج السيئة

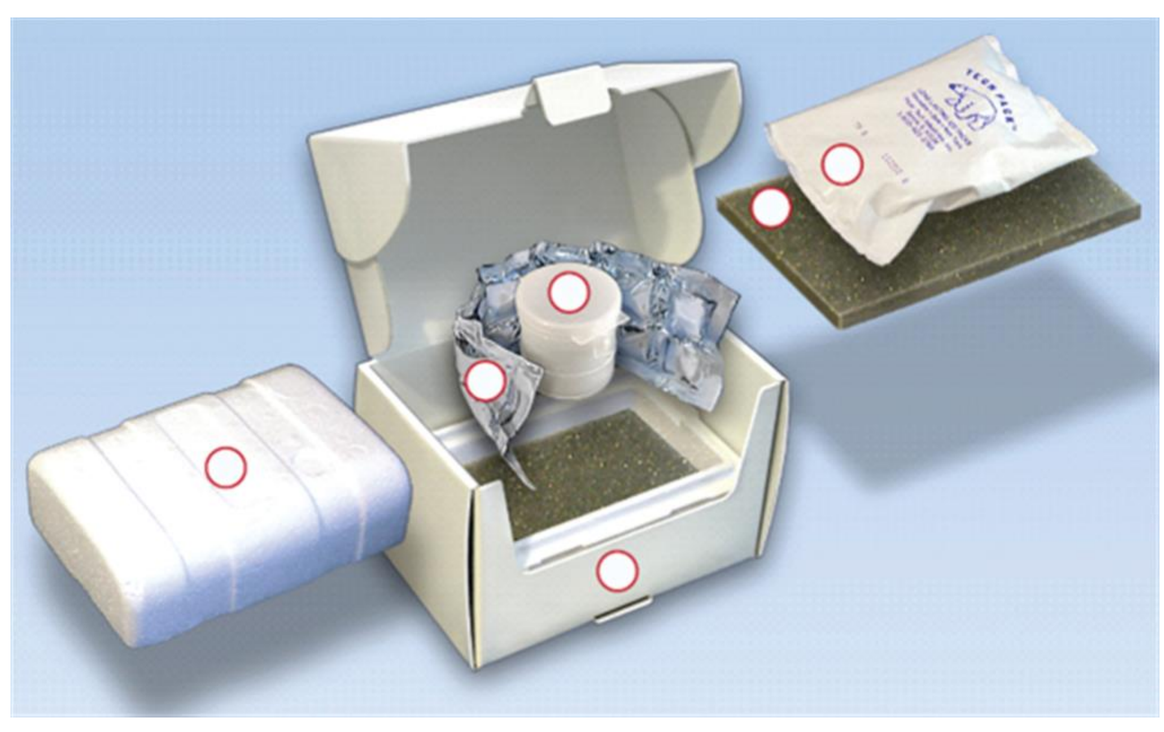
عندما يتعلق الأمر بالحركة ما بعد الذوبان. كما أن المخبري عديم الخبرة والغير قادر إجراء طريقة التجميد البطيء قد يساهم في ضعف جودة الحيوانات المنوية بعد الذوبان. إن العامل الأكثر شيوعًا الذي يؤثر على جودة الحيوانات المنوية المذابة هو التلف خلال الحفظ بالتبريد. ينتج عن الحفظ بالتبريد ضعف الحركة بعد الذوبان ويعزى ذلك إلى عدد من العوامل المختلفة منها: الصدمة التناضحية، وصدمة البرودة، وتشكيل بلورات الجليد داخل الخلايا، وفرط إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلي ROS، والتغييرات في نظام الدفاع المضاد للأكسدة، والتغير في حالة الجسيمات الطرفية للنطاف، وزيادة تلف الحمض النووي. يعد عدم التوازن بين إنتاج الأكسجين التفاعلي وبين نشاط مضادات الأكسدة في الحيوانات المنوية هو السبب الرئيسي لتلف الحيوانات المنوية بالتبريد.

طرق تحسين جودة الحيوانات المنوية بعد الذوبان:

قام العديد من الباحثين بالتحقق من دور إضافة مضادات الأكسدة في وسط التجميد لتقليل الآثار السلبية لـ ROS على الحيوانات المنوية. مضادات الأكسدة الموجهة للمتقدرات (MitoTEMPO) عبارة عن طريقة جديدة لتخليص الخلية من ROS وقد تم الإبلاغ عنها لتحسين جودة الحيوانات المنوية بعد الذوبان وتحسين الأنزيمات المضادة للأكسدة. أظهر Lu وآخرون (2018) أن إضافة MitoTEMPO (5-50 ميكرومتر) أدى إلى تحسن كبير في حركة الحيوانات المنوية بعد الذوبان، وزاد من البقيا وسلامة الغشاء وحسن من قوة غشاء المتقدرات ($P < 0.05$). علاوة على ذلك أظهر هؤلاء المؤلفون تعزيز أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة وانخفاض محتوى MDA في المجموعة المكملة ب MitoTEMPO. إن العديد من معايير الحيوانات المنوية قبل التجميد بما فيها معايير الشكل الصارمة وزيادة تركيز الحيوانات المنوية، وحركتها قبل التجميد ترتبط مع زيادة معدل تعافي الحيوانات المنوية بعد الذوبان. يبدو أن التعافي بعد الذوبان يرتبط أيضًا بجودة السائل المنوي، لكن هذه الدراسات استخدمت معيار واحد فقط للتنبؤ بنتيجة ما بعد الذوبان دون الجمع بين معايير السائل المنوي المختلفة. في تقرير حديث، أنشأ جيانغ وآخرون نموذجًا يتضمن معطيات CASA. لاحظوا أن الحركة التقدمية، والسرعة الخطية المستقيمة وسرعة المسار الوسطية عند تضمينها في نموذج الانحدار أدت إلى زيادة كبيرة في المنطقة الواقعة تحت منحنى خاصية تشغيل المستقبل

عند مقارنتها بالمعطيات الأخرى. تم تصنيف المرضى إلى مجموعات ضعيفة التجميد ومجموعات جيدة القابلية للتجميد بناءً على النموذج المستخدم لتقييم قابلية التجميد. في المرحلة الثانية، تم فحص العينات التي تتوافق مع النموذج الجديد. زاد معدل التجميد الجيد بشكل ملحوظ من 67٪ إلى 94٪ (p = 0.003).





الأشكال 17.10 - 17.11

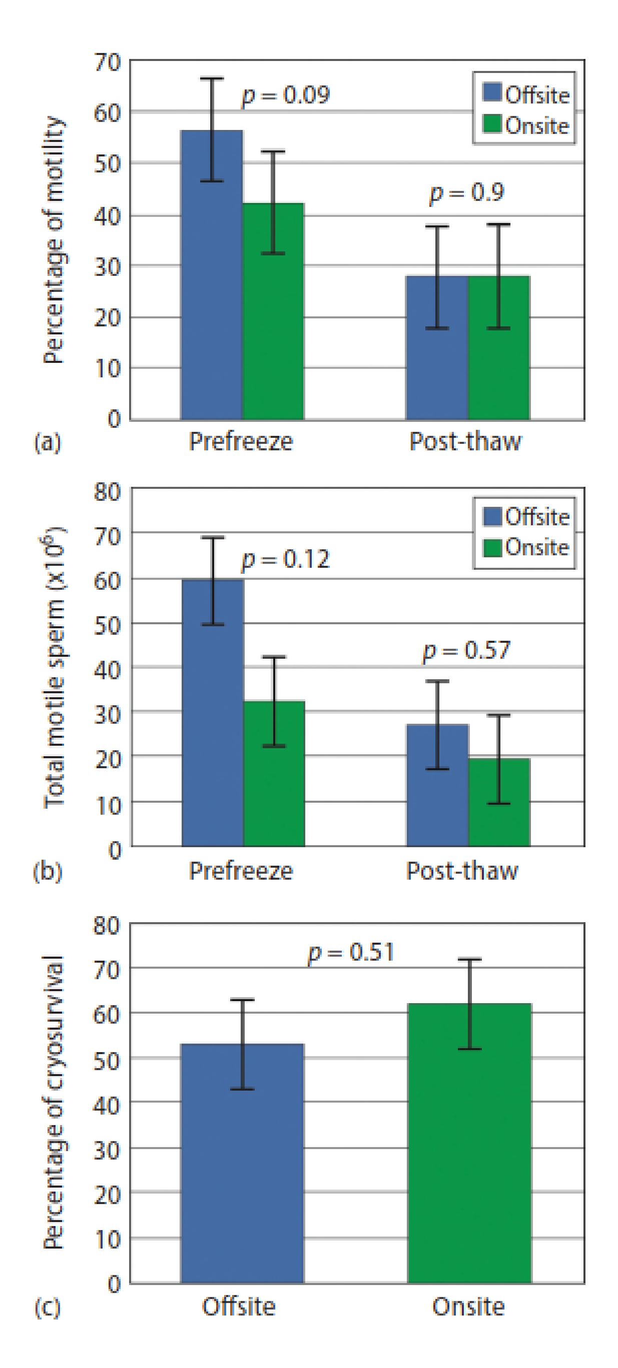


FIGURE 17.12 Differences in semen parameters between offsite and onsite groups in infertile patients. (a) Difference between prefreeze and post-thaw percentage of motility; (b) difference between prefreeze and post-thaw total motile sperm; (c) percentage of cryosurvival ($n = 7$ offsite and $n = 10$ onsite collections).

تبلور الحيوانات المنوية:

يؤدي التجميد التقليدي مع استعمال مواد الحماية من التجمد إلى إصابة ميكانيكية نتيجة لتكوين بلورات الجليد والصدمة التناضحية نتيجة لانكماش الخلية. كما تؤدي إعادة التدفئة والذوبان إلى مزيد من الانخفاض في قدرة الحيوانات المنوية على البقاء وانخفاض في حركتها. يتم تقليل الحركة بشكل أكبر بسبب إنتاج ROS، بيروكسيد الدسم (LPO)، وتأذي الغشاء الناتج عن إضافة مواد واقية من التجمد نفوذة. يحدث ضرر جسيم أثناء الذوبان بسبب انخفاض النشاط المضاد للأكسدة أثناء التبريد. يساعد إضافة المواد الواقية من التجمد النفوذة في التغلب على تكون الجليد داخل الخلايا، ولكن لا يمكن تحقيق ذلك إلا من خلال معدل تبريد منخفض، والذي يمكن أن يكون ضارًا بحد ذاته. التبلور هو تقنية تعتمد على التجميد فائق السرعة للخلايا عن طريق الغمر المباشر في النيتروجين السائل. لذلك لا يوجد تكوين لبلورات الجليد في هذه التقنية. على عكس التبلور في البويضات والأجنة يعتبر تبلور الحيوانات المنوية أمرًا صعبًا بسبب الخصائص الفريدة للحيوانات المنوية. يُلاحظ الحفاظ على الحركة والحيوية في الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبلور عند مقارنتها بالتجميد البطيء. إن الحيوانات المنوية هشة تناضحيًا واستخدام تركيز عالٍ من المواد الواقية من التجمد يعتبر ساماً لها ومن المحتمل أيضًا أن يتسبب بحدوث الطفرات الجينية. يمكن إنجاز التبلور الخالي من المواد الواقية من التجمد باستخدام معدلات تبريد عالية عن طريق غمر العينات مباشرة في LN2 (حوالي 720000 كلفن / دقيقة) وزيادة مساحة سطح التبادل الحراري باستخدام حجم عينة صغير للغاية. يمكن تخزين الحيوانات المنوية أثناء التبلور باستخدام حلقات مبرَّدة أو على شكل قطيرات أو في قصبات مفتوحة. يُفضل استخدام القصبات المفتوحة، وقد تم استخدام الشعيرات الدموية ذات القطر القياسي لتوحيد كمية الحجم المستخدم. يمكن تحويل القصبات المفتوحة إلى نظام مغلق عن طريق وضع القصبة داخل قصبة أخرى. يفضل استخدام القصبات المفتوحة في عملية التبلور لأنها تمنع التلوث بالنتروجين السائل. تم الإبلاغ عن حركية عالية، وقدرات غشائية عالية، وتخريب منخفض للحمض النووي، وسلامة الأغشية، وجسيمات طرفية محفوظة جيدًا في الحيوانات المنوية المتبلورة مقارنة بتلك المحفوظة بالتجميد القياسي. بعد التسخين يتم الحفاظ على حركة الحيوانات المنوية ووظيفة غشائها بأفضل ما يمكن عند 42 درجة مئوية مقارنة ب 38 درجة مئوية، و40 درجة مئوية. تعد البلازما

المنوية مصدرًا غنيًا بالفركتوز، ومصدر الطاقة الرئيسي بالإضافة للزنك المساهم الرئيسي في الحفاظ على سلامة غشاء الحيوانات المنوية أثناء الحفظ بالتبريد. لذلك قد يساعد الفركتوز والزنك في تحسين الحركة بعد الذوبان وسلامة الحمض النووي. ومع ذلك فإن استخدام السائل المنوي أثناء الحفظ بالتبريد أمر مثير للجدل بسبب المستويات العالية من أنواع الأكسجين التفاعلي في السائل المنوي وخلايا الدم البيضاء المنوية التي تؤدي إلى الإجهاد التأكسدي. قد لا يستفيد المرضى الذين يعانون من الإجهاد التأكسدي العالي من استخدام السائل المنوي أثناء الحفظ بالتبريد والتبلور. وقد قارنت دراسة حديثة بين استخدام السائل المنوي وبين التبلور باستخدام HTF مع 5٪ HSA والسائل المنوي الاصطناعي. تم فحص الحركة، والشكل، والحيوية، وتم الفحص باستخدام المجهر الإلكتروني لكشف الضرر الحاصل في الجسيمات المركزية وتخرب الغشاء البلازمي والكروماتين، وتعطيل بنية المتقدرات. تم الحفاظ على حركة الحيوانات المنوية في التبلور باستخدام السائل المنوي الاصطناعي بشكل أفضل مقارنة بالتبلور في HTF والسائل المنوي الطبيعي.

تقنية التعقيم بالتبلور:

يمكن تقسيم عينة الحيوانات المنوية المحضرة عن طريق swim-up إلى (15 × 106) حيوان منوي وإعادة تعليقها في محلول التبلور (0.25 مول سكروز في وسط HTF مكمل بـ 1٪ HTF). تُستخدم ماصات معقمة سعة 0.25 مل لملء 100 ميكرولتر من الحيوانات المنوية المعلقة وتوضع في أنبوب بلاستيكي سعة 0.5 مل محكم الإغلاق من كلا الطرفين وتغمر في LN2. لم يلاحظ أي فرق بعد تخزين الأنابيب عند -80 درجة مئوية مقابل -196 درجة مئوية حتى 60 يوم. كانت الحركة التقدمية وسلامة غشاء المتقدرات وتخرب الحمض النووي للحيوانات المنوية قابلة للمقارنة في الحيوانات المنوية المتبلورة عند درجة حرارة -80 درجة مئوية أو عند -196 درجة مئوية. أظهرت النتائج أن الإزالة التامة ل LN2 ممكنة لأنه لا يتضمن على مواد واقية من التجمد قابلة للاختراق على عكس التجميد التقليدي. علاوة على ذلك يمكن تحقيق حركية عالية للحيوانات المنوية. تم الإبلاغ عن استخدام الحيوانات المنوية المحفوظة عن طريق التبلور مما أدى إلى حدوث حمل وأطفال أصحاء وذلك بعد التلقيح داخل الرحم والمساعدة على الإنجاب بالحقن المجهري مما أدى إلى ولادة طفلتين سليمتين. التبلور هو طريقة بسيطة

وسريعة وفعالة من حيث التكلفة للحصول على نسبة عالية من الحيوانات المنوية المتحركة والمتعافية ولا تتطلب استخدام مواد واقية من التجمد قابلة للنفاذ أو التجميد التقليدي المبرمج. إن التخلص من الحاجة إلى تخزين الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبريد يؤدي إلى توفير الوقت والمال وأماكن للتخزين ويحافظ على سلامة العاملين.

التخزين بالتبريد لأنسجة الخصية الناضجة وغير الناضجة:

على الرغم من أن الحقن المجهري باستخدام الحيوانات المنوية المجمدة قد أحدث ثورة في علاج العقم إلا أنه لا ينطبق على الأطفال قبل سن البلوغ لأن تكوين الحيوانات المنوية لم يبدأ بعد. في مثل هذه الحالات يمكن التوصية بالحفاظ على الخلايا الجذعية المنوية (SSCs) لمرضى ما قبل البلوغ الذين تم تشخيص إصابتهم بالسرطان والذين هم معرضون لخطر فقدان SSCs أو المعرضين لخطر الاضطرابات الوراثية التطورية. أظهرت تقنية الزرع الذاتي لـ SSCs في أنسجة الخصية نتائج واعدة في الحيوانات والرئيسيات غير البشرية. ومع ذلك فإن حفظ أنسجة الخصية المحتوية على SSCs بالتبريد هي الخطوة الأولى في تحويل العلاج بالخلايا القائم على SSCs إلى ممارسة سريرية. ومن المهم تقييم كميتها ووظائفها لاعتمادها كعلاج انتقالي. يمكن لمجموعة متنوعة من المرضى مثل الناجين من السرطان والذين يعانون من فقد النطاف مجهول السبب ولأسباب غير انسدادية وكذلك الذين يعانون من متلازمة كلاينفيلتر الاستفادة من العلاجات التجديدية مثل تقنية SSC وذلك إما في الجسم الحي أو في مجموعات المختبر. تم استخدام التقييم الشكلي باستخدام الفحص المجهري الضوئي والمجهر الإلكتروني النافذ والكيمياء المناعية لتقييم وجود وسلامة SSCs قبل وبعد الحفظ بالتبريد. تم إجراء تطعيم غيري للأنسجة وزرع الخلايا لتقييم وجود ووظيفة هذه الخلايا. تم تطوير بروتوكول تجريبي لحفظ الأنسجة الخصوية البشرية بالتبريد من الأولاد الذين تم تشخيص إصابتهم بالسرطان مؤخرًا. تم تقديم بروتوكول آخر لتخزين أنسجة الخصية عن طريق جمع الخزعات من كل من خصية الأولاد قبل البلوغ الذين تم تشخيص إصابتهم بالسرطان أو في الخصى الغير نازلة إلى الصفن. في حين أن تخزين أنسجة الخصية التجريبي هو خيار لتطبيقات الخصوبة المستقبلية لدى البشر، فقد أبلغت مقالتان حديثتان عن تمايز الخلايا المنتشة في المختبر باستخدام نسيج الخصية المحفوظ بالتبريد بشكل عام

تشير البيانات إلى إمكانية استخدام أنسجة الخصية المجمدة في المستقبل للحفاظ على الخصوبة بما في ذلك تكوين الحيوانات المنوية ثنائي أو ثلاثي الأبعاد (D-3D2) في المختبر أو التمايز خارج الجسم الحي أو الزرع الغيري.

الاستفادة من الحيوانات المنوية المجمدة في تقانات الإخصاب المساعد:

يمكن استخدام الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبريد في تقانات الإخصاب المساعد. معدلات النجاح باستخدام الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبريد وتقانات الإخصاب المساعد (IVF and ICSI) مماثلة لتلك الخاصة بالسائل المنوي الطازج، بمتوسط معدل حمل 54٪ مع نطاق 33٪ -73٪. أبلغ كيلير وآخرون عن 29 حالة حمل من الحيوانات المنوية المجمدة من 64 رجلاً خلال 85 دورة إخصاب مساعد. أبلغ Harovitz وآخرون عن معدل حمل بلغ 56.8٪ في 118 من الذكور الناجين من السرطان الذين خضعوا لـ 116 دورة أطفال أنابيب وحقن مجهري. ذكر شميت وآخرون أن معدل الحمل السريري بلغ 38.6٪ بعد الحقن المجهري. تم الإبلاغ عن معدلات حمل تصل إلى 57٪ مع معدل ولادة حية بلغ 62.1٪ في مجموعة من 272 رجلاً مصابًا بالسرطان. في دراسة حديثة أفاد مولر وآخرون أنه من بين 898 مريضًا احتفظوا بالسائل المنوي من خلال التبريد استخدم 96 مريضًا فقط (10.7٪) حيواناتهم المنوية في تقانات الإخصاب المساعد. قد يعزى هذا المعدل المنخفض إلى بقيا المريض أو استعادة الخصوبة أو عدم الرغبة في الأبوة، أو وجود الأسرة الكاملة. في هذه الدراسة أفاد مولر وآخرون أن 77 ٪ من المرضى حققوا الأبوة باستخدام أي وسيلة من وسائل الإخصاب المساعدة. كما أبلغوا عن معدل ولادة حية أعلى لكل دورة أطفال الأنابيب بنسبة 29٪ مقابل متوسط 20٪ في الدراسات السابقة. أدى استخدام الحيوانات المنوية الخصوية الطازجة والمجمدة في الحقن المجهري إلى نتائج حمل مماثلة في المرضى الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي (NOA). بمقارنة TESE بالتسليخ المجهري مع TESE القياسي، تم الإبلاغ عن معدل نجاح يبلغ 52٪. تتراوح معدلات النجاح الإجمالية مع mTESE بين 47٪ و66٪. تضمنت المراجعة المنهجية الحديثة للأدب 30 دراسة و11798 مريضًا. أبلغت الدراسة عن معدل إجمالي لاستخدام الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبريد بنسبة 8٪ (فاصل الثقة 95%). وكان المعدل الإجمالي للمرضى الذين استخدموا الحيوانات المنوية المجمدة لتحقيق

الأبو49% (95% CI 44%–53%). بلغ معدل الرجال الذين يحتفظون بالسائل المنوي ومن ثم ينجبون من حيوانات منوية مجمدة 3.9٪.

التحديات والتوجهات المستقبلية للحفاظ على الخصوبة:

وفقًا لآخر تحديث خبراء ESHRE-ASRM حول الحفاظ على الخصوبة (2017)، فإن حفظ السائل المنوي بالتبريد هو الطريقة الوحيدة المعمول بها للحفاظ على الخصوبة لدى الرجال المصابين بالسرطان. كل من الأورام (أشكال مختلفة من السرطان) والحالات غير السرطانية مثل أمراض المناعة الذاتية (الذئبة الجهازية)، والاضطرابات الوراثية الذكرية مثل متلازمة كلاينفيلتر، أو الحالات المرتبطة بقصور الغدد التناسلية ونقص النطاف، وتلف الخصية، وإجراءات تغيير الجنس يمكن أن تستفيد من الحفاظ على الخصوبة. يمكن حفظ أنسجة الخصية بالتبريد بموجب إرشادات مجلس المراجعة المؤسسية كإجراء تجريبي في الأولاد قبل سن البلوغ لأن استراتيجيات استعادة الخصوبة عن طريق الزرع الذاتي لأنسجة الخصية المحفوظة بالتبريد لم يتم اختبارها للاستخدام السريري الآمن للبشر. قد يساعد تكوين الحيوانات المنوية في المختبر في التغلب على خطر إعادة إدخال الخلايا الخبيثة عن طريق التطعيم. تم الإبلاغ عن مزارع الخصية الكاملة أو خلايا سيرتولي من الخصية الكاملة أو خزعة الخصية المزروعة في أنظمة ثلاثية الأبعاد تشبه الوضع في الجسم الحي. تم الإبلاغ عن الاستقرار الجيني للمزارع طويلة الأمد من SSCs البشرية من مريضين مصابين بالسرطان. لم يتم اختبار استراتيجيات استعادة الخصوبة باستخدام الزرع الذاتي لأنسجة الخصية المحفوظة بالتبريد من أجل الاستخدام السريري الآمن في البشر. لقد تمت التوصية بشدة بإنشاء سجلات دولية بشأن النتائج قصيرة وطويلة الأجل للحفاظ على الخصوبة. هناك حاجة ماسة لدراسات عالية الجودة تبحث في النتائج طويلة المدى للحفاظ على الخصوبة.

الخلاصة:

تخزين الحيوانات المنوية هو إجراء غير جراحي وهو أفضل ضمان للحفاظ على الخصوبة. يجب تقديم المشورة بشأن حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد إلى مرضى السرطان البالغين ومرضى السرطان ما بعد البلوغ وكذلك الرجال الذين يعانون من مشاكل في الخصوبة ويبحثون عن خيارات تخزين الحيوانات المنوية.

من المهم أن يتم تقديم المشورة لمرضى السرطان الذين هم على وشك بدء العلاج بشأن الآثار الجانبية للعلاج وإعطائهم المعلومات الكافية للسماح لهم باتخاذ قرار مستنير خول تخزين الحيوانات المنوية قبل بدء علاج السرطان. تتوفر خيارات للأفراد لشحن عيناتهم باستخدام مجموعات تخزين الحيوانات المنوية في المنزل في الأماكن التي لا تتوفر فيها مرافق تخزين الحيوانات المنوية. يعتبر تخزين الحيوانات المنوية فعال عند استخدامها في تقانات الإخصاب المساعد. لا تزال الجهود المبذولة مستمرة لزيادة جودة الحيوانات المنوية بعد الذوبان وزيادة إمكانية وصول المرضى إلى خدمات تخزين الحيوانات المنوية مع التغلب على المشكلات القانونية والأخلاقية.

18 التلقيح داخل الرحم بالحيوانات المنوية المماثلة

Willem Ombelet

مقدمة:

العقم هو مشكلة صحية عامة، وإن حوالي 8% إلى 12% من الأزواج في جميع أنحاء العالم يعانون من العقم حيث أن المتوسط العالمي المحتمل هو تقريباً 9%، وهو تقريباً الرقم ذاته في البلدان الناشئة والبلدان المتقدمة، على الرغم من اختلاف الأسباب. تعتبر تقنيات الإخصاب المساعد ART)) علاجاً أساسياً لمعالجة العقم في العديد من الحالات السريرية.

يتضمن ذلك مجالاً واسعاً من التقنيات التي منها التلقيح داخل الرحم (IUI)، والإخصاب في المختبر (طفل الأنبوب)، وحقن النطاف داخل الهيولى ICSI)) التي تعد الأكثر شيوعاً.

تم النشر لأول مرة عن تجربة سريرية عشوائية عن IUI في عام 1984 Kerin et al. تضمنت هذه التجربة رجالاً يعانون من قلة جودة السائل المنوي، وقارنت فعالية الإخصاب الصنعي من قبل الزوج (AIH) في يوم ارتفاع الهرمون الملوتن LH)) مع الجماع، حيث كان التوقيت يعتمد على درجة حرارة الجسم الأساسية، والجماع الذي استند فيه التوقيت على تدفق الهرمون الملوتن. كان AIH أكثر نجاحاً بشكل ملحوظ من سياستي العلاج الأُخريتين.

ومع ذلك، فإن استخدام AIH كعلاج خط أول في حالة عقم الذكور الخفيف أو المعتدل غير المفسر ظل مثيراً للجدل حتى وقت قريب. كان السبب في ذلك هو قلة التجارب العشوائية المستقبلية ودراسات كوهورت المستقبلية الكبيرة

نتيجة لانخفاض الميزانية المرتبطة بالإخصاب الصنعي عند مقارنتها بالميزانية المرتبطة بالطرق الأخرى للإخصاب المساعد مثل IVF وICSI. لذلك، AIH لا تأخذ نصيباً كافياً من الدراسات الكبيرة المنظمة من قبل الصناعات الدوائية، لأسباب واضحة. لمعرفة الأزواج الذين يمكنهم الاستفادة من AIH في حالة العقم عند الذكور، نحتاج إلى استقصاء قوة معايير السائل المنوي المختلفة في توقع الشفاء بعد AIH. الاختلافات الهائلة في المنهجية في تحليل السائل المنوي SA)) بين أنحاء العالم تجعل من الصعب استخلاص بعض الاستنتاجات، على الرغم من أن منظمة الصحة العالمية WHO)) حاولت توحيد كيفية تحليل السائل المنوي والإجراءات ذات الصلة لتقليل التباين في النتائج التي تم الحصول عليها.

ومع ذلك، لا يزال البحث حول هذا الموضوع مخيباً بسبب النقص المستمر في وضع قواعد موحدة لتفسير نتائج تحليل السائل المنوي. بناءً على نتائج ورشة عمل ESHRE Capri في عام 2009، تم اعتبار AIH بديلاً ضعيفاً عن IVF ومسؤولاً عن معدل كبير من الولادات المتعددة. تم إجراء التوصيات في غياب التجارب المناسبة، وحيث كانت بيانات المواليد الأحياء غير متاحة.

في تلك الوثيقة، لم يُذكر أن المعدل المرتفع للحمل المتعدد شوهد غالباً خارج أوروبا، وأيضاً بسبب استخدام جرعات عالية من الجونادوتروبين لتنبيه المبيض، خاصة في الولايات المتحدة. أوصت إرشادات المعهد الوطني للتميز في الرعاية الصحيةNICE)) بعدم استخدام AIH في حالة نقص الخصوبة غير المفسر المعتدل لدى الذكور.

تمت التوصية بالتدبير المتوقع كخيار أول، ووفقاً لهذه الإرشادات، فإن AIH له قيمة محدودة للغاية في تدبير العقم. من المعروف جيداً أن إرشادات NICE تم إنشاؤها باستخدام بيانات بعض الدراسات ذات عيوب ونقص واضح وعدم الأخذ بعين الاعتبار بيانات هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة HFEA)) التي تُظهر متوسط معدل حمل في المملكة المتحدة يبلغ 13٪ لكل دورة لـ AIH في 2011 و2012. وعلى الرغم من الإرشادات، أظهرت الدراسات الاستقصائية التي أجريت في المملكة المتحدة أن 96٪ من العيادات التناسلية (عيادات الإخصاب) استمرت في وصف AIH على الرغم من توصيات NICE.

منذ ذلك الحين، تم نشر عدد من التجارب العشوائية الممتازة التي تدعم قيمة AIH في حالات ضعف الخصوبة غير المفسرة والخفيفة والمعتدلة عند الذكور.

في تجربة عشوائية متعددة المراكز في هولندا، تمت مقارنة فعالية IVF بنقل جنين واحد أو IVF في دورة طبيعية معدلة مع فعالية AIH-OS تحفيز المبيض مع ولادة حية بصحة جيدة باعتبارها المعيار الأساسي. وعلى ما يبدو أن AIH-OS ليس أقل شأناً مقارنة باستراتيجيتي IVF البديلتين، مع معدل ولادات متعددة منخفض معقول ومقبول. وبعد التدقيق في تكاليف الرعاية الصحية المباشرة في نفس المجموعة من المرضى، كانت IUI هي الاستراتيجية الأكثر فعالية من حيث التكلفة للأزواج من جنسين مختلفين ويعانون من عقم ذكري خفيف أو غير مفسر مع احتمالية ضعيفة للحمل من خلال الجماع الطبيعي.

نشرت Farquhar et al نتائج تجربة معشاة مع شواهد(RCT) تم فيها اختيار 201 من الأزواج الذين يعانون من عقم غير مفسر لمدة 3 - 4 سنوات للقيام بثلاث أشواط من AIH أو التدبير المتوقع. معدل الولادات الحية كان 31٪ مع AIH و9٪ مع التدبير المتوقع، وهو فرق ثلاثة أضعاف في النتيجة. يعد AIH علاجاً آمناً وسهلاً مع حد أدنى من المخاطر والقليل من المراقبة بمعدل نجاح مقبول خلال ثلاث أو أربع أشواط.

وهو يرتبط بتقليل العبء النفسي، وعادة ما يكون الالتزام الزوجي ممتازاً مما يؤدي إلى انخفاض معدل الانقطاع عن الدراسة.

بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليل خطر الإصابة بمتلازمة فرط تنبيه المبيض (OHSS)، ويكون معدل الحمل المتعدد مقبولاً عند إجرائه في دورات طبيعية أو بعد استخدام سيترات الكلوميفين أو جرعة منخفضة من محفزات موجهة الغدد التناسلية الإياسية البشرية. ووفقاً للدراسات، من الواضح أننا نفرط في استخدام IVF لعلاج عقم الذكور غير المفسر والمعتدل. تشير بيانات Anno 2019 المستندة إلى الأدلة إلى أن الترويج ل IVF وICSI لإحداث الحمل "بأسرع ما يمكن" يتجاهل مزايا AIH تماماً في حالة العقم الخفيف أو المعتدل لدى الذكور.

متى نستخدم AIH؟

لنكون قادرين على تكوين تنبؤات كافية وموثوقة للحمل العفوي في مجموعة سكانية ناقصة الخصوبة، تم تطوير نماذج التنبؤ الرسمية، حيث يتم تحديد مساهمة كل عامل. تم تطوير ما يقرب من 10 نماذج تنبؤ للحمل العفوي، ولكن تم التحقق من صحة نموذج واحد فقط في مجموعة سكانية خارجية.

هذا النموذج الذي تم التحقق منه يتنبأ بدقة بفرص الحمل غير المعتمد على

لدى بين الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة. المتغيرات الإنذارية في هذا النموذج هي: عمر الأنثى، ومدة نقص الخصوبة، والقصة الولادية، والإحالة من قبل ممارس عام أو طبيب نسائي آخر، ونسبة الحيوانات المنوية المتحركة التقدمية. يمكن استخدام هذا النموذج بواسطة الكمبيوتر مع العنوان التالي:

URL: http: // www.freya.nl/probability.php.

إذا تنبأ النموذج بفرصة حمل غير معتمد على العلاج منخفضة، يمكن التوجه نحو AIH.

لا يوجد سوى نموذج واحد للتنبؤ ب AIH تم التحقق من صحته خارجياً وأثبت دقته. المتغيرات الإنذارية في هذا النموذج هي:

عمر الأنثى، ومدة نقص الخصوبة، والتشخيص (عامل عمق الرحم، والعامل الذكوري أو نقص الخصوبة غير المفسر)، وعلم الأمراض (البوق، والرحم، أو بطانة الرحم)، وفرط تنبيه المبيض (استخدام المنبهات ونوعها)، ورقم الدورة.

من الضروري تحديد الأزواج الذين سيستفيدون من AIH وأولئك الذين لن يستفيدوا. في الوقت الحالي لا توجد تجربة سريرية عشوائية لتحديد معيار التشخيص لاستخدام AIH أو لا. هناك حاجة ملحة لإجراء تجارب سريرية معشاة عن فعالية AIH لدى الأزواج بتشخيص طبي ضعيف أو نقص خصوبة لدى الذكر.

العوامل المؤثرة في نتائج AIH:

يعطي الشكل 18.1 لمحة عامة عن العوامل المحتملة التي تؤثر على معدل النجاح بعد AIH.

سنناقش بعض أهم العوامل.

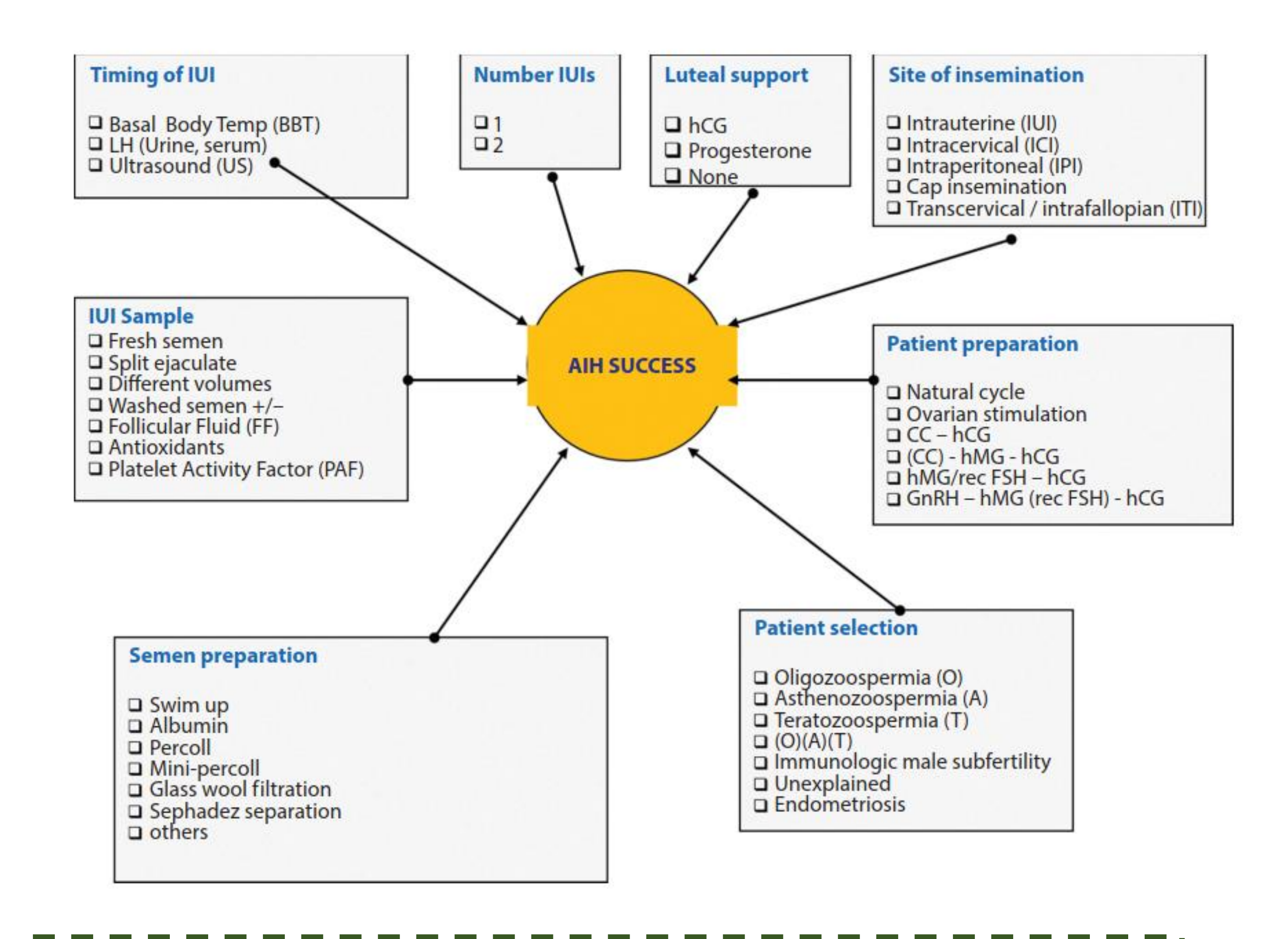
عمر الذكر والأنثى:

تبدأ معايير السائل المنوي في الانخفاض بعد 35 عامًا.

يبدو أن زيادة عمر الذكور مرتبطة بانخفاض حجم السائل المنوي، حركة الحيوانات المنوية، وتشكل الحيوانات المنوية ولكن ليس مع تركيز الحيوانات المنوية. على عكس خصوبة الإناث، يتم الحفاظ على خصوبة الذكور حتى وقت متأخر جدًا من الحياة.

عادةً ما يُعزى نقص الخصوبة المعتمد على العمر عند الأزواج إلى شيخوخة الإناث، مما يجعل الدراسات حول تأثير عمر الذكور أمراً صعباً. ومن المربك أيضاً، بالإضافة إلى عمر الأنثى، انخفاض تواتر الجماع وزيادة حدوث ضعف الانتصاب قد تلعب دوراً هاماً.

ومع ذلك، لوحظ تأثير ضار تآزري لعمر الأب مع زيادة عمر الأنثى. من ناحية أخرى، يزداد تشدف الحمض النووي DNA مع تقدم عمر الذكر، مما يؤدي إلى انخفاض احتمالية الإخصاب الناجح والنسل السليم.



الشكل 18.1: العوامل المختلفة التي تؤثر على نتائج حقن النطاف داخل الرحم (AIH).

كلما كان العلاج أكثر غزواً، قلت أهمية عمر الذكور، حيث لا تتأثر معدلات نجاح IVF أو ICSI بعمر الذكور. من ناحية أخرى، يتأثر معدل نجاح حقن النطاف ضمن الرحم بعمر الذكور، ربما لأن حقن النطاف ضمن الرحم يتطلب نطاف ذات جودة أعلى بكثير مقارنة ب IVF وICSI. وفقاً للدراسات المكتوبة الحالية، لا يؤثر عمر الأب على معدلات نجاح حقن النطاف ضمن الرحم طالما أن عمر الشريكة أقل من 35 عاماً (الشكل 18.1). عندما تكون الشريكة أكبر من 35 عاماً،

يوجد تأثير ضار تآزري إلى جانب عمر الذكور الأكبر من 35 عاماً.

قد يؤدي تلف الحمض النووي المتقدري (mtDNA) الناجم عن الإجهاد التأكسدي وتلف الحمض النووي (nDNA) لدى الرجال المتقدمين في السن إلى زيادة خطر نقل العيوب الوراثية والصبغية المتعددة. وفقاً للدراسات المكتوبة الحالية، فإن عمر الإناث هو العامل الأكثر أهمية الذي يؤثر على احتمالية الحمل في حقن النطاف ضمن الرحم. تختلف معدلات الحمل التراكمي المستمرة للزوجين من 38.5٪ لدى النساء الأصغر من 30 عاماً إلى 12.5٪ لدى النساء الأكبر من 40 عاماً.

مؤشر كتلة الجسم للإناث:

إن اعتبار السمنة كمؤشر لنتائج حقن النطاف ضمن الرحم يثير الجدل. وانغ وآخرون أبلغوا عن وجود ارتباط إيجابي غير معتاد بين مؤشر كتلة الجسم (BMI) أو زيادة الوزن، والخصوبيّة في مجموعة سكانية تعاني من العقم ويجرى لديها حقن النطاف ضمن الرحم مع فرط تحفيز المبيض المُراقب (COH). بينما لم تجد دراسات أخرى أي تأثير كبير لمؤشر كتلة الجسم على نتائج حقن النطاف ضمن الرحم. أيدين وآخرون ذكروا تأثيراً سلبياً لزيادة مؤشر كتلة الجسم.

قد تكون هذه النتائج المتضاربة مرتبطة بالتناقضات المنهجية في الدراسات المختلفة مثل نوع العلاج، أو تغايرية المريض غير المميزة بشكل كامل، والتعريفات المتضاربة للسمنة، وما إلى ذلك. في جينك، تم إجراء دراسة كوهورت مستقبلية للتحقق من البيانات في 1401 عملية حقن النطاف ضمن الرحم، وكانت النتيجة الأولية هي معدل الحمل السريري (CPR). باستخدام التحليل الإحصائي أحادي المتغير، ارتبط مؤشر كتلة الجسم المنخفض (<20) مع معدل حمل منخفض، ولم يتم العثور على ارتباط كبير مع مؤشر كتلة الجسم للإناث في التحليل متعدد المتغيرات. ومع ذلك، ينبغي نصح النساء البدينات بفقدان الوزن قبل القيام ب حقن النطاف ضمن الرحم لتجنب المشاكل الولادية والجنينية المرتبطة بارتفاع مؤشر كتلة الجسم قبل الحمل.

جودة السائل المنوي:

هناك نقص في جميع أنحاء العالم في وضع معايير قياسية للسائل المنوي. وبالتالي، فإن قيمة معطيات السائل المنوي في التنبؤ بنتائج IUI يصعب تفسيرها عند مراجعة الدراسات على

الرغم من وجود كتيبات منظمة الصحة العالمية وأنظمة الجودة الخارجية المختلفة المستخدمة في العديد من البلدان المختلفة. مؤخراً، تم إجراء مراجعة منظمة لاستقصاء عتبة معطيات النطاف والتي تم تحسين نتيجة الحمل بواسطة حقن النطاف ضمن الرحم بشكل ملحوظ فوقها، أو وصول القيم الحدية إلى لأداء كبير في حقن النطاف ضمن الرحم. وفقاً لهذه المراجعة لـ 20 مقالة مختارة، تم الاستشهاد بالعدد المتحرك للتلقيح (IMC، أو عدد النطاف المتحركة التي يتم تلقيحها) كمعامل تنبؤي مهم. بينما في 8 من أصل 20 دراسة، تم ذكر قيمة حدية قدرها 1 مليون، في 4 دراسات بين 1 و2 مليون، في 5 دراسات حُسبت قيمة حدية قدرها 5 ملايين.

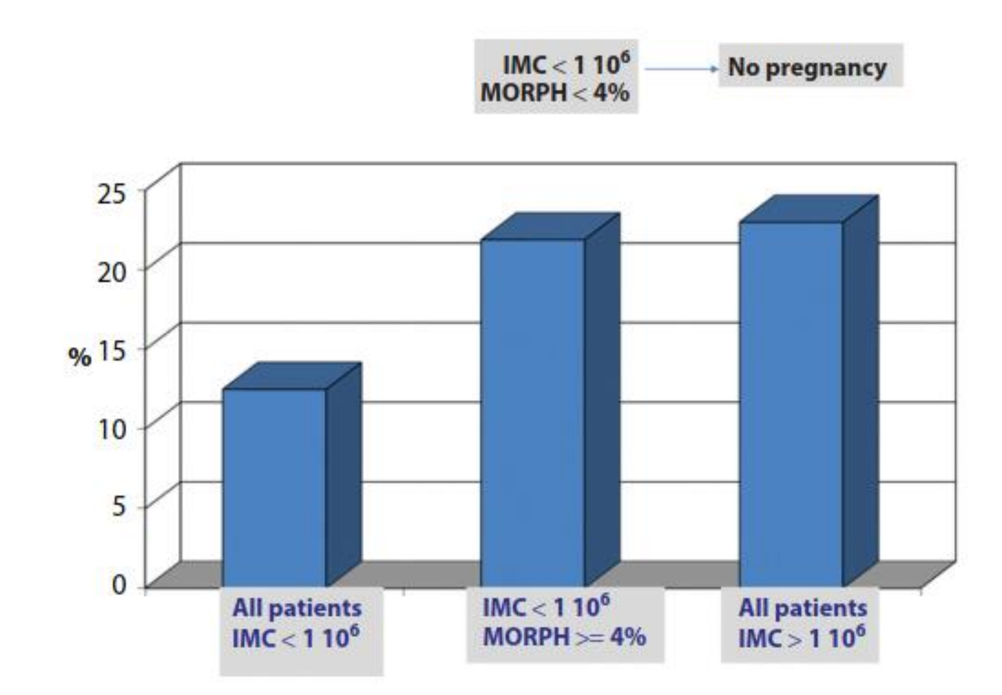
ثانيًا، تم الاستشهاد بمورفولوجية النطاف باستخدام معايير صارمة في 11 من أصل 15 دراسة. واعتبر وجود 4٪ من الأشكال العادية كأفضل قيمة حدية. باستخدام القيم الحدية هذه لمورفولوجيا النطاف وIMC، تم الإبلاغ عن حساسية ضعيفة للتنبؤ بالحمل. من ناحية أخرى، أظهرت القيم الحدية هذه نوعية عالية للتنبؤ بالفشل في الحمل بعد حقن النطاف ضمن الرحم. تم الإبلاغ أيضاً عن إجمالي عدد النطاف المتحركة (TMSC؛ قبل غسل الحيوانات المنوية) كمعامل تنبؤي مهم في 10 دراسات بقيمة حدية 5 ملايين في 5 دراسات و10 ملايين في 4 دراسات.

في عام 1997، تم تقرير نتائج دراسة تفحص القيمة التنبؤية لمعاملات النطاف في حقن النطاف ضمن الرحم. لقد توصلنا إلى أن IMC البالغ 1 مليون كان بمثابة عتبة معقولة، يمكن فوقها إجراء حقن النطاف ضمن الرحم بمعدلات حمل مقبولة. بشكل عام، لم تكن مورفولوجيا النطاف وIMC ذات قيمة إنذارية باستخدام تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبِل (ROC). تبين أن مورفولوجيا النطاف هي معامل تنبؤي قيّم في التنبؤ بنجاح حقن النطاف ضمن الرحم إذا كان IMC أقل من مليون. كان معدل المواليد الأحياء التراكمي (CLBR) بعد ثلاث دورات 13.6٪ إذا كان IMC أقل من مليون، وهو مختلف بشكل كبير عن المجموعة التي لديها IMC> مليون (22.4٪، 0.05> p). بالنظر فقط إلى المرضى الذين لديهم IMC من > مليون ومورفولوجيا النطاف > 4 ٪، كان CLBR ا 21.9%، مقارنة مع CLBR لجميع الدورات مع عينة سائل منوي طبيعية أو IMC لأكثر من مليون (الأشكال 18.2). في الشكل 18.3، يتم عرض خوارزمية خصوبة الذكور التي نستخدمها في مركزنا منذ عام 1998.

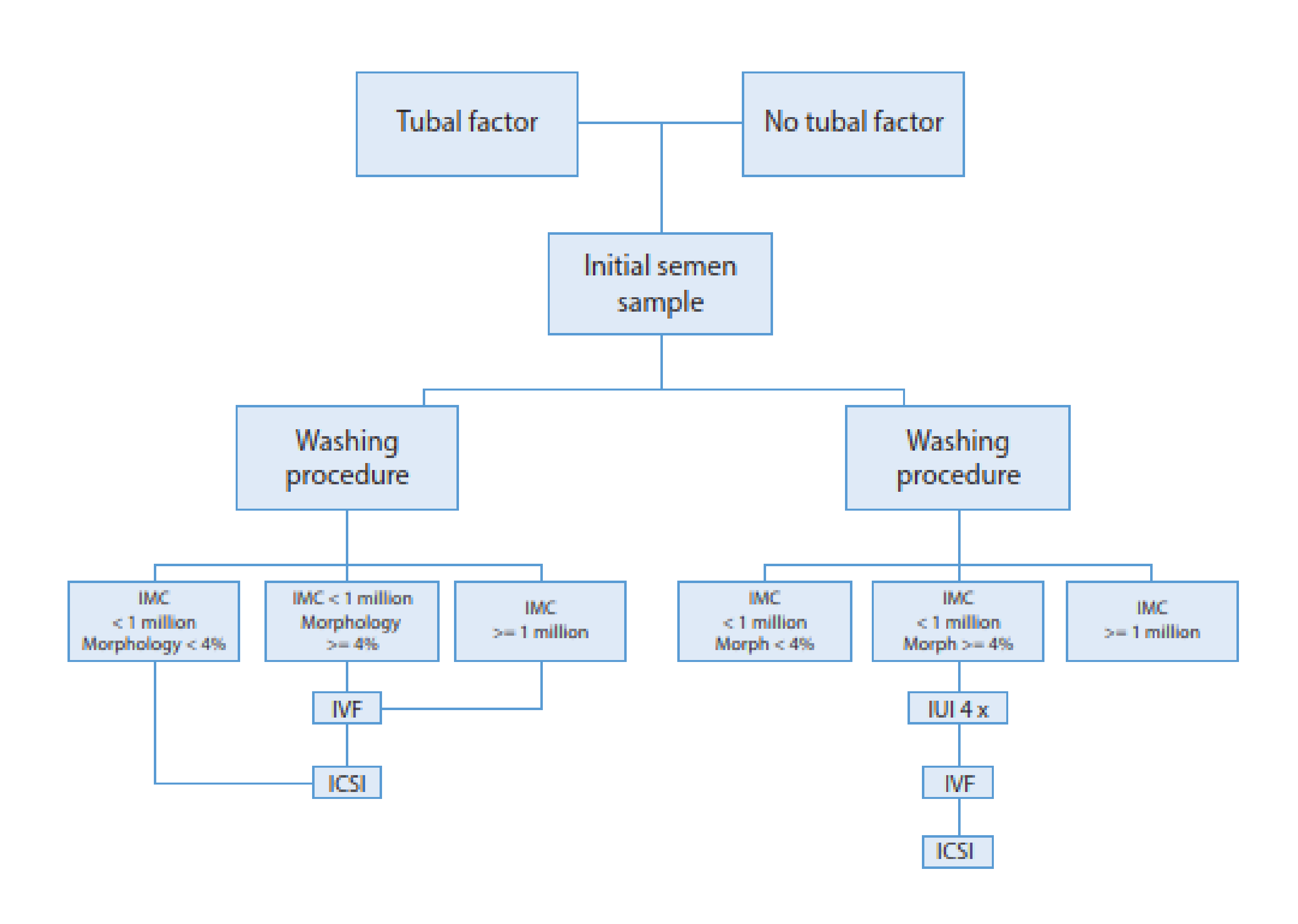
وفقًا لليمنس وآخرون، إن حقن النطاف ضمن الرحم يكون مناسباً بشكل خاص للأزواج الذين يعانون من عقم معتدل عند الذكور.

ولوحظَ وجود علاقة إيجابية لـ <4٪ من النطاف الطبيعية شكلياً (OR 1.39) وIMC معتدل (5-10 مليون؛ نسبة الأرجحية [OR] 1.73). أظهرت قيم IMC المنخفضة علاقة سلبية (<1 مليون؛ OR 0.42). ومع ذلك، في النموذج متعدد المتغيرات، كانت القدرة التنبؤية لمعاملات النطاف منخفضة نوعاً ما. استندت هذه البيانات إلى نتائج دراسة قهقرية قائمة على الملاحظة مع تحليلات الانحدار الإمدادي لـ 4251 عملية حقن النطاف ضمن الرحم في 1166 زوجًا يزورون مركز الخصوبة في أول تجربة لهم. حصلنا على نتائج مماثلة في دراسة كوهورت مستقبلية في برنامج حقن النطاف ضمن الرحم الخاص بنا في جينك.

كشف تحليل معادلات التقدير المعممة متعددة المتغيرات (GEE) لـ 1،401 عملية حقن النطاف ضمن الرحم أن المتغيرات الإنذارية ذات القيمة الوحيدة شملت عمر الإناث، وتدخين الذكور، وحالة العقم (أي العقم الأولي / العقم الثانوي). أظهر IMC علاقة منحنية كبيرة، مع زيادة أولاً ثم انخفاض في معدل الحمل، مع أفضل النتائج لـ IMC بين 5 و10 ملايين. لفحص فعالية تكلفة حقن النطاف ضمن الرحم مقارنة ب IVF، وICSI، تمت الاستفادة من مجموعة محاكاة بالكمبيوتر من النساء ذوات الخصوبة. تم حساب الحالة الأساسية على أنها امرأة تبلغ من العمر 30 عاماً مع دورة شهرية منتظمة، وقناتي فالوب طبيعية، وشريك مع TMSC مغسولة مسبقاً بين 0 و10 ملايين. تم اختبار ثلاث خيارات علاجية مختلفة: حقن النطاف ضمن الرحم مع وبدون تحفيز المبيض الخاضع للمراقبة، IVF، وICSI. كان من المتوقع أن تكون النتيجة الرئيسية ولادة حية، والنتائج الثانوية هي التكلفة للزوجين ونسبة فعالية التكلفة المتزايدة. إذا تم أخذ تكلفة كل ولادة حية في الاعتبار لكل علاج، ففوق 3 ملايين TMSC مغسولة مسبقاً، يبدو أن حقن النطاف ضمن الرحم أقل تكلفة من IVF وICSI، ولكن أقل من 3 ملايين TMSC مغسولة مسبقاً، ICSI أقل تكلفة ويبدو أنه الأفضل كعلاج خط أول.



الشكل 18.2: معدل المواليد الأحياء التراكمي بعد ثلاث عمليات تلقيح (أي الحقن داخل الرحم) بالمني للشريك.



الشكل 18.3: خوارزمية لعلاج ضعف الخصوبة عند الذكور في مركز جينك لتقانة الخصوبة منذ عام 1998.

تقنيات تحضير السائل المنوي:

تُستخدم تقنيات تحضير السائل المنوي SPTs في برامج ART لاختيار النطاف ذات الخصائص الوظيفية والوراثية السليمة، بما في ذلك التشكل الطبيعي، والحد الأدنى من تلف الحمض النووي، وأغشية الخلايا السليمة مع خصائص ارتباط وظيفية. أكثر التقنيات شيوعاً هي التنبيذ المتدرج الكثافة (DGC) وتقنية السباحة. تستخدم تقنية DGC التنبيذ لفصل أجزاء من النطاف على أساس حركتها وحجمها وكثافتها. يتم فصل النطاف الناضجة الخالية من الكريات البيض عن النطاف غير الناضجة ثم يتم تنبيذها. ومع ذلك، فإن عملية التنبيذ نفسها يمكن أن تثير الكريات البيض لتوليد مستويات عالية من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). من خلال تقليل زمن التنبيذ بدلاً من قوة التنبيذ، يمكن تقليل توليد ROS، مما قد يساعد في الحصول على أعلى نسبة من النطاف الناضجة. في تقنية السباحة، يتم فصل النطاف شديدة الحركة بناءً على قدرتها الطبيعية على الحركة ضد الجاذبية. قد تكون هذه التقنية غير مناسبة لعينات السائل المنوي التي تحتوي على تركيز عالٍ من الخلايا المنتجة لـ ROS مثل الكريات البيض والنطاف غير الناضجة والمتضررة.

وفقاً لمراجعة كوكرين، لا يمكن العثور على فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات الحمل بين هاتين الطريقتين لدى القيام ب حقن النطاف ضمن الرحم. من ناحية أخرى، ريتشي وآخرون أظهروا أن تقنية DGC أدت إلى معدلات حصول على نطاف متحركة وتتحرك بحركة تقدمية وقابلة للحياة أعلى مقارنة بتقنية السباحة. لسوء الحظ، لم تقم أي دراسات بتقييم تأثير هذه التقنيات بشكل مباشر على توليد ROS والعلاقة بنتائج IUI. في الختام، لا توجد أدلة كافية للتوصية بـ SPT محددة في هذه اللحظة. في المستقبل، قد تصبح طرق انتقاء النطاف الجديدة القائمة على الشحنة السطحية للنطاف أو اختيار النطاف غير الخاضعة للموت المبرمج مهمة، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من الأدلة قبل استخدامها بشكل روتيني.

الإجهاد التأكسدي:

يحدث الإجهاد التأكسدي عندما يكون هناك إنتاج زائد لأصناف الأكسجين التفاعلية أو عند ندرة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية الوقائية. من ناحية أخرى، تعتبر أنواع الأكسجين التفاعلية، بمستويات منخفضة، ضرورية لتسهيل تفاعلات الأكسدة والإرجاع الخلوية المعقدة وتعديل الجزيئات

البيولوجية، مثل الحمض النووي والبروتينات والدهون في العضيات الخلوية المختلفة. يمكن أن تعزز المستويات المنخفضة من أنواع الأكسجين التفاعلية قدرة النطاف البشرية على الارتباط بالمنطقة الشفافة. يمكن لتراكيز منخفضة من بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2، عند احتضانها بالنطاف، تحفيز القدرة التلقيحية لها وتحفيزها على الخضوع لتفاعل الجسيم الطرفي.

توجد مستويات عالية من أنواع الأكسجين التفاعلية المنوية في 40٪ إلى 80٪ من الرجال المصابين بالعقم بشكل عشوائي، وتوجد بشكل أكثر شيوعاً في الرجال المصابين بالقيلة الدوالية، أو كثرة الكريات البيض في النطاف، أو العقم غير المفسر. أهم مصادر أنواع الأكسجين التفاعلية هي النطاف غير الناضجة وكريات الدم البيضاء المنوية. بونغوم وآخرون فحصوا العلاقة بين نتائج مقايسة بنية كروماتين النطاف (SCSA) ونتائج IVF، وICSI، وحقن النطاف ضمن الرحم. تم تضمين ما مجموعه 387 من عمليات حقن النطاف ضمن الرحم. وتم التعبير عن نتائج فحص بنية كروماتين النطاف (SCSA) عبر مؤشر تجزئة الدنا (DFI). كان معدل الحمل السريري ومعدل الولادة أعلى بشكل ملحوظ في المجموعة مع DFI <30٪ مقارنة بالمرضى الذين لديهم DFI> 30٪. في مجموعة DFI> 30٪، كانت نتائج ICSI أفضل بكثير من نتائج IVF. وفقًا لمراجعة منهجية أجراها Cho وAgarwal، فإن الأدلة الحالية تدعم الارتباط بين تجزئة الحمض النووي للنطاف (SDF) والنتائج الإنجابية الضعيفة للحمل الطبيعي وحقن النطاف ضمن الرحم.

تحفيز المبيض الخاضع للمراقبة (COH):

إن الأساس المنطقي وراء حقن النطاف ضمن الرحم هو زيادة عدد النطاف المتحركة المتوفرة في موقع الإخصاب. بالإضافة إلى زيادة عدد الحيوانات المنوية، يمكن أيضاً زيادة عدد البويضات المتاحة عن طريق فرط تحفيز المبيض. باستخدام التحفيز المفرط، يمكن أيضاً التغلب على اضطرابات الدورة الدقيقة، وزيادة دقة توقيت التلقيح. وفقاً للدراسات العلمية، يبدو أن هناك فائدة لـ COH بالإضافة لـ حقن النطاف ضمن الرحم في الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة غير المفسر، وعقم خفيف عند الذكور يشبه تقريباً نقص الخصوبة غير المفسر، والذين لديهم بطانة رحم هاجرة بسيطة إلى معتدلة. ويبدو أن حقن النطاف ضمن الرحم المصاحب لـ COS فعال لدى المصابين بنقص الخصوبة الذكوري الخفيف والمُعرَّف على أنه متوسط

إجمالي عدد النطاف المتحركة أكثر من 10 ملايين وأكثر من 0.8 مليون نطفة متحرك بعد التحضير. من ناحية أخرى، يؤدي استخدام فرط التحفيز إلى زيادة احتمالية حدوث الحمل المتعدد. لذلك يجب أن يسعى المريض بعد نضج جريبين (باستخدام التحفيز الخفيف بدءاً من 50-75 وحدة دولية من الهرمون المنبه للجريب [FSH] في اليوم) أو عقار كلوميفين سترات والليتروزول هما الدواءان المفضلان (الشكل 18.4). في حالة وجود ثلاث جريبات مسيطرة أو أكثر بعد إلغاء الدورة، فإن سحب الجريبات الزائدة أو تجنب IVF هما الخياران المعقولان الوحيدان.

توقيت وعدد عمليات التلقيح في كل دورة:

تشير الأدلة المتوفرة حالياً إلى إمكانية اتباع نهج أكثر مرونة في تقرير توقيت حقن النطاف ضمن الرحم بعد موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG) ويمكن تطبيق المثل القائل "مبكراً جداً أفضل من فوات الأوان" هنا، وبالتالي، التوصية بالإطار الزمني الذي يمكن فيه إجراء التلقيح من 12 إلى 36 ساعة بعد حقن hCG. يبدو أن تكرار إجراء التلقيح بعد 12 أو 24 ساعة في نفس دورة العلاج لا يزيد من معدل الحمل لدى الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة غير المفسر. بالنسبة لضعف الخصوبة عند الذكور، تم الإبلاغ عن تأثير إيجابي للتلقيح المزدوج عبر التحليل التلوي، ولكن الدليل ضعيف.

فيما يتعلق بمعدلات الحمل، لا يوجد فرق كبير بين تقرير توقيت حقن النطاف ضمن الرحم مع حقن hCG أو الكشف عن تدفق الهرمون اللوتيني في البول.

من ناحية أخرى، كشف تقرير التوقيت مع اكتشاف الهرمون اللوتيني في المصورة عن معدل حمل أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بتقرير التوقيت مع إطلاق hCG في الدورة الطبيعية لـ حقن النطاف ضمن الرحم.

(الشكل 18.4)

عدوى فيروس الورم الحليمي البشري ونتائج حقن النطاف ضمن الرحم:

من المعروف أن الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) تسبب عبئاً صحياً عالمياً خطيراً بسبب السرطانات المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري. ومع ذلك، فإن فيروس الورم الحليمي البشري مسؤول أيضاً عن جزء كبير من ضعف الخصوبة غير المفسر ونتائج الحمل السلبية مثل فقدان الحمل المبكر. في تحليل راجع لـ 590

امرأة يخضعن لـ حقن النطاف ضمن الرحم في فلاندرز، كان معدل انتشار فيروس الورم الحليمي البشري لكل امرأة 11.0٪: كانت النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري أقل احتمالاً للحمل 6 مرات مقارنة بالنساء السلبيات (1.87 مقابل 11.36٪؛ p = 0.0041). التحليل التلوي لـ Xioang وآخرون، وفّر بيانات عن 1955 مشاركاً، يشير إلى أن عدوى فيروس الورم الحليمي البشري للسائل المنوي هي عامل خطر لاضطراب خصوبة الذكور مع نسبة أرجحية تبلغ 3.02 (95٪ CI 2.11- 4.32؛ 12 = 6.9٪). وفقاً لهذا التحليل، من الواضح أن عدوى فيروس الورم الحليمي البشري للسائل المنوي تمثل عامل خطر لحدوث اضطراب في الخصوبة عند الذكور، وبالتالي يمكن أن تؤثر على نتائج حقن النطاف ضمن الرحم. في دراسة أخرى، تبين أن وجود فيروس الورم الحليمي البشري في السائل المنوي يؤثر على البارامترات المنوية ونوعية الحمض النووي للحيوانات المنوية. في هذه الدراسة المقطعية، تم تحليل البيانات الديموغرافية والسريرية والمخبرية من 729 رجلاً عقيماً، كان المعدل الإجمالي لإيجابية فيروس الورم الحليمي البشري 15.5٪. كانت الحركة التقدمية للحيوانات المنوية أقل بكثير، بينما كانت قيم SDF أعلى بشكل ملحوظ في الرجال الموجبي HPV. الرجال إيجابيي فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة لديهم انخفاض الحركة التقدمية للنطاف وقيم SDF أعلى من أولئك الذين لديهم فيروس الورم الحليمي البشري منخفض الخطورة.

في دراسة مستقبلية غير تداخلية متعددة المراكز لـ 732 زوجاً مصاباً بالعقم يخضعون لـ 1،753 عملية حقن النطاف ضمن الرحم، تم الإبلاغ مؤخراً عن أن النساء اللائي تم تلقيحهن بنطاف إيجابية فيروس الورم الحليمي البشري كان لديهن حمل سريري أقل 4 مرات مقارنة بالنساء اللائي لديهن شركاء سلبيو فيروس الورم الحليمي البشري. كان انتشار فيروس الورم الحليمي البشري في النطاف 12.5٪ / عملية. ارتبط الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري في النطاف بسلبية نتيجة حقن النطاف ضمن الرحم. وفقاً لهذه النتائج، من الواضح أن فحص فيروس الورم الحليمي البشري في السائل المنوي يجب أن يكون جزءاً من الفحص الروتيني وتقديم المشورة للأزواج المصابين بالعقم.

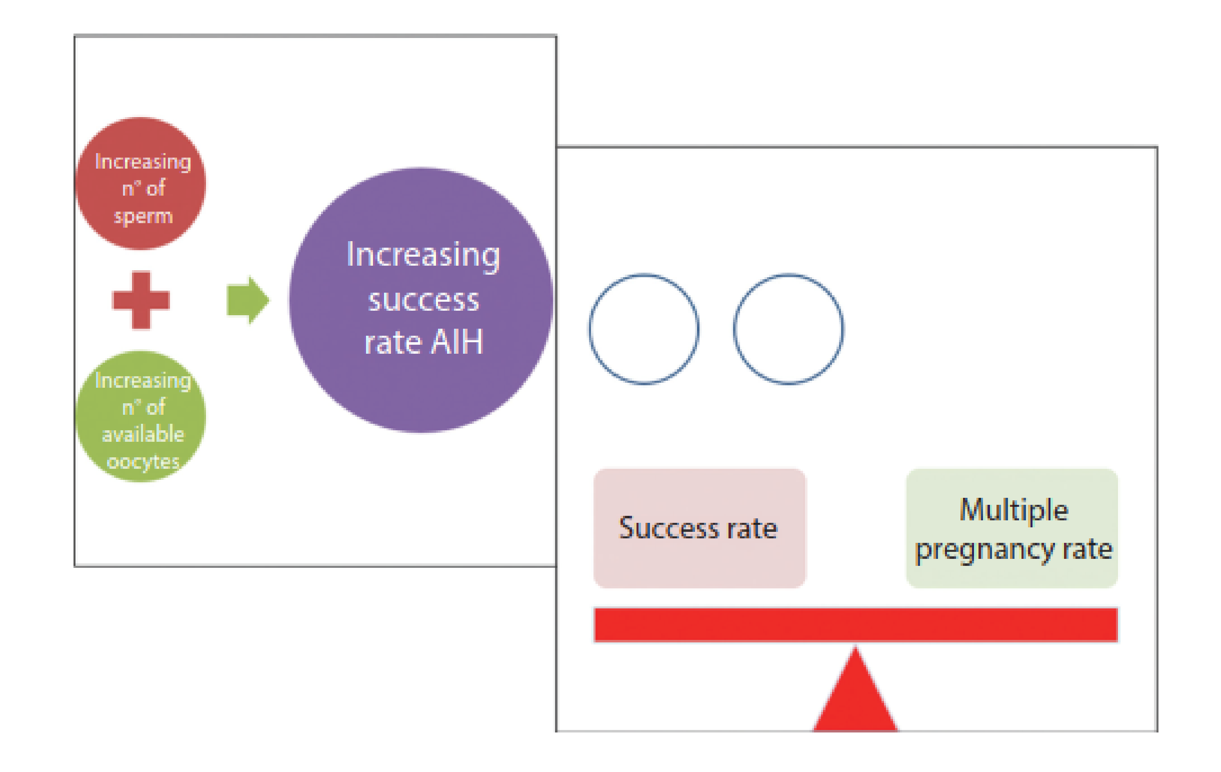
نتائج الفترة المحيطة بالولادة بعد التلقيح داخل الرحم (IUI):

الحمل المفرد والتوأمي بعد العلاج لـ حقن النطاف ضمن الرحم أضعف بشكل ملحوظ مقارنة بالأطفال الذين تم الحمل بهم بشكل طبيعي، مع معدل وفيات أعلى ونسبة أعلى من انخفاض الوزن عند الولادة والخداج. من ناحية أخرى، لا شك أن حالات الحمل IVF / ICSI لها نتائج أسوأ في الفترة المحيطة بالولادة في حالات الحمل المفرد مقارنةً بحالات الحمل الطبيعية، وأيضاً عند مقارنتها بحالات الحمل المرتبطة ب حقن النطاف ضمن الرحم بدونIVF. لذلك، يتعين علينا إبلاغ الأزواج الذين يخضعون للعلاج ب حقن النطاف ضمن الرحم عن زيادة خطر الوفاة والمراضة في الفترة المحيطة بالولادة في التوائم مقارنة بالأطفال المفردين. تعتبر بروتوكولات الجرعات المنخفضة من تحفيز المبيض والمراقبة الصارمة للدورات إلزامية لمنع الحمل المتعدد. إن المتابعة الدقيقة لحمل حقن النطاف ضمن الرحم من البداية أمر إلزامي للكشف عن الانخفاض التلقائي للحمل المتعدد، والذي قد يكون مهماً جداً لهذا الحمل بالذات. يجب التعامل مع الحمل بعد التلقيح الاصطناعي على أنه حمل خطر، وهذا مهم أيضاً للحمل المفرد.

الخلاصة:

- يجب استخدام حقن النطاف ضمن الرحم كعلاج من الدرجة الأولى في حالة ضعف الخصوبة غير المفسر والمعتدل لدى الذكور بشرط الحصول على أكثر من مليون نطفة متحركة بعد الغسيل أو متوسط إجمالي عدد النطاف المتحركة الذي يزيد عن 10 ملايين.
- تعتبر مدة العقم وعمر الأنثى غاية في الأهمية في اتخاذ القرار بشأن البدء بالعلاج ب حقن النطاف ضمن الرحم أو IVF / ICSI.
- تتأثر نتائج حقن النطاف ضمن الرحم أيضًا بمعاملات أخرى مثل عمر الذكور، وعدد الجريبات التي تم الحصول عليها بعد COH، وبروتوكول تحفيز المبيض، وتوقيت وعدد مرات التلقيح في كل دورة، وما إلى ذلك.
- أهم المخاطر في عمليات حقن النطاف ضمن الرحم هي حالات الحمل المتعدد، وعلينا تجنبها قدر الإمكان باستخدام بروتوكولات التحفيز الخفيف والموجات فوق الصوتية الصارمة أو المراقبة البيوكيميائية.

- تشمل التطورات المستقبلية طرقاً جديدة لانتقاء النطاف تعتمد على شحنة سطح النطاف أو اختيار النطاف غير الخاضعة للموت الخلوي المبرمج والبحث عن تأثير عدوى فيروس الورم الحليمي البشري على نتائج الإنجاب.



الشكل 18.4: لمنع الحمل المتعدد ، يجب أن يكون الهدف من فرط تنبيه المبيض الخاضع للرقابة في حقن النطاف داخل الرحم (AIH) هو تطوير جريب واحدة أو اثنين.

19

حقن النطاف داخل الهيولى

Emad Fakhry, Medhat Amer, and Botros Rizk

مقدمة:

لن يستفيد غالبية الذكور المصابين بالعقم الذين يعانون من ضعف حركية النطاف من الإخصاب في المختبر (IVF) وقد يضطرون إلى التفكير في اللجوء إلى النطاف الممنوحة/ متبرعي النطاف أو التبني. وقد أتاح ظهور حقن النطاف داخل الهيولى (ICSI) للرجال الذين يعانون من عقم شديد بسبب عامل الذكور الفرصة ليكونوا آباء بيولوجيين ١.

يتزايد استخدام الحقن المجهري في حالات العقم غير المبرر وفشل دورة التلقيح الاصطناعي المتعددة وانخفاض عدد البويضات في جميع أنحاء العالم ٢.

مؤشرات الحقن المجهري ICSI:

المؤشر الرئيسي هو الضعف الشديد في معايير النطاف، قلة النطاف الشديدة (أقل من 5 ملايين نطفة متحركة / مل)، النقص الشديد في حركية النطاف (أقل من ٪5 من الحركة التقدمية)، النطاف المشوهة بشدة (أقل من ٪4 من التشكل الطبيعي وفقًا لمعايير كروجر الصارمة)٣.

مكّن الحقن المجهري الأطباء من الوصول إلى نفس معدلات الإخصاب التي تم الوصول إليها مع أطفال الأنابيب في الحالات التي لا توجد فيها معايير شديدة لعامل الذكورة٤. بالتالي الحقن المجهري هو الخيار الأول للذكور الذين يعانون من انعدام

النطاف، سواء كان انسدادي أو غير انسدادي٥،٦ الذين يحتاجون إلى سحب النطاف جراحياً. وعادةً ما يتم إجراء ICSI عند استخدام عينات النطاف المحفوظة بالتبريد، حيث أن الحفظ بالتبريد قد يؤثر سلبًا على جميع مقاييس السائل المنوي٧.

إذ يتمتع الحقن المجهري بمعدلات إخصاب أفضل في الحالات التي تحتوي على نسبة عالية من الأجسام المضادة للنطاف. ويوصى به أيضًا إلى الأزواج الذين يعانون من فشل الإخصاب المتكرر مع التلقيح الاصطناعي القياسي٨. حيث يكون الحقن المجهري أيضًا أكثر ملاءمة من التلقيح الاصطناعي للحالات التي يزيد فيها تكسر الحمض النووي للنطاف (SDF) حيث لا تتعرض البويضات لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تطلقها النطاف٩. أيضًا يستخدم، في الحالات النضج في المختبر (IVM) والبويضات المذابة بالتبريد، إذ يُفضل الحقن المجهري بسبب المنطقة الشفافة الصعبة، مما يجعل اختراق الحيوانات المنوية أمرًا صعبًا للغاية ١٠. ويتم استخدامه أيضًا للمرضى الذين يخضعون للاختبار الجيني قبل الزرع (PGT) لعيوب الجين المفرد أو لفحص الأجنة سوية الصيغة الصبغية.

يمكن أن يتداخل ارتباط النطاف بالمنطقة الشفافة في التلقيح الاصطناعي الروتيني مع تحليل تفاعل البلمرة المتسلسل PCR ١١. أخيراً، يوصى به في حالات أخرى مثل إخصاب البويضات ذات الجودة الرديئة أو المشوهة ١٢.

كذلك استخدام الحقن المجهري في الحالات التي تحتوي على عدد قليل من البويضات المسحوبة لزيادة معدلات الإخصاب أمر مثير للجدل ١٣.

يمثل الحقن المجهري تحدياً تقنياً ويجب ممارسته في بيئة مخبرية مضبوطة جيداً.

أشار بعض المؤلفين أنه لا يجب استخدام الحقن المجهري لإعادة الإمناء الاصطناعي للبويضات بعد التلقيح الاصطناعي التقليدي (الحقن المجهري المساعد) ١٤. حيث أظهرت الأجنة الناتجة عن الإنقاذ بالحقن المجهري معدلات أكثر من تضاعف الصبغيات وتوقف النمو المبكر ١٥، لكن الباحثين الآخرين أشاروا أن إعادة تلقيح البويضات غير المخصبة بواسطة الحقن المجهري في غضون ساعات قليلة بعد التلقيح الأولي لها نفس النتيجة السريرية عند مقارنتها بالتلقيح الاصطناعي التقليدي والحقن المجهري.

لم تظهر مجموعة الحقن المجهري المساعد المبكر ICSI أي معدل أعلى من التشوهات بالمقارنة مع مجموعة التلقيح الاصطناعي ١٦.

التحضير لدورة الحقن المجهري:

وفقاً للبروتوكول المختار، يتم وصف مضادات إفراز هرمون الغدد التناسلية (GnRH) أو ناهض GnRH للسماح بالتحكم الكامل في الإباضة بمجرد بدء دورة العلاج.

تتكون دورة تحفيز المبيض من الحقن المتكرر للهرمون المنبه للجريب المؤشب المنقى (FSH) أو موجهة الغدد التناسلية الإياسية البشرية (HMG) مع قياس الجريبات المتكرر، مراقبة الاستراديول، وإطلاق/إحداث المرحلة الأخيرة من نضج البويضات باستخدام موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (HCG).

التوقيت أمر ضروري: يمكن إعطاء حقنة hCG عند وصول إلى أكثر من 4 جريبات إلى قطر 18-20 مم ومستويات استراديول 2000 بيكوغرام / مل على الأقل ١٧،١٨.

إعداد الأعراس /الأمشاج:

١-سحب البويضات: بعد حوالي 34 إلى 36 ساعة من حقن HCG، يحدث سحب البويضات، إذ يتم استخدام الموجات فوق الصوتية عبر المهبل، عادةً تحت التخدير الخفيف، لتوجيه إبرة عبر المهبل وإلى مستوى المبيضين.

ثم يتم سحب الجريبات لاستعادة كتل الركام، التي يتم نقلها إلى مختبر التلقيح الاصطناعي للتحقق منها متبوعة بالغسيل المتكرر من الدم ١٩.

٢-تحضير النطاف: يتم تحضير عينات السائل المنوي الغنية/الخصبة باستخدام الطرد المركزي المتدرج. يتم غسل العينات السيئة في أداة غسل النطاف فقط. تستخدم الأنابيب المخروطية. ويلزم القذف الثاني أو الثالث في حالة عدم رؤية الحيوانات المنوية. يُنصح بإضافة البنتوكسيفيلين للحالات التي لا تظهر فيها أي قدرة على الحركة ٢١،٢٠.

بالنسبة لعينات الخصية، تُقطع أنسجة الخصية في طبق بتري 60 ملم مع ملقط ناعم معقم.

تتم معالجة عينات الخصية باستخدام محلول دارئ في كريات الدم الحمراء أو الهضم الأنزيمي 25 ميكروغرام / مل DNAse 1000g وحدة دولية / مل من النوع الرابع من الكولاجيناز.

إجراء الحقن الصناعي:

١-المعدات: تتطلب مناورة الحقن المجهري استخدام الأجهزة المعتادة وبرامج المختبر اللازمة لمختبر التلقيح

الاصطناعي: خزانات التدفق الصفيحي، وحاضنات الغاز الثلاثية، والأواني البلاستيكية المختبرة على الأجنة، بما في ذلك أطباق الاستزراع، والميكروسكوبات المجسمة، والماصات الأوتوماتيكية، وأجهزة الطرد المركزي.

يتم استخدام مجهر مقلوب مع عدسات هوفمان (بتكبير20 و40g) مع مرحلة تسخين زجاجية مصممة خصيصاً. مرفق بهذا المجهر نظام معالجة دقيق يشتمل على اثنين من أذرع التحكم في الحركة الهيدروليكية. ثم يتم استخدام حاقنين صغيرين مع حاملات إبرة معدنية (يتم تثبيتها في مكان خاص في نظام المعالجة الدقيقة). أحدهما مملوء بالهواء لإمساك البويضات والآخر يعتمد على الزيت لمعالجة النطاف. تشتمل الأدوات الدقيقة على الحقن وإمساك الماصات (بزاوية 25-30 درجة)٢٤.

٢- أماكن الأدوات: يتم تثبيت الماصات الدقيقة والحقن في حاملات الإبر الخاصة بهم ويتم تثبيتها على مجهر مقلوب. لتسهيل التحكم في حركتهم، ويجب أن تكون الأجزاء المنحنية من تلك الإبر أعلى قليلاً من المستوى المتوازي ٢٤.

٣-تحضير طبق الحقن المجهري: يستخدم هيالورونيداز لإزالة خلايا الركام من أجل تصوّر أفضل للبويضات أثناء إجراء الحقن المجهري. يتم وضع أربع قطرات تحتوي على 2 ميكرولتر من وسط الحقن (HEPES أو MOPS محاليل مُخزِنة) في طبق الحقن مع قطرات أكبر في المحيط لغسل البويضات بعد الحقن. يتم وضع البولي فينيل بيروليدون (PVP) بالتوازي مع قطرات الحقن. ثم يتم تراكب تلك القطرات بزيت الزرع لتجنب تبخرها. القطرات مرقمة بالتسلسل. وقبل حقن النطاف مباشرة، يتم ضخ 1 ميكرولتر من النطاف المعطلة في PVP لتسهيل معالجة المزيد من النطاف.

يجب ترتيب بويضات الطور الثاني في طبق الحقن، واحدة في كل قطرة ٢٥.

٤-تثبيت النطاف: يتم اختيار النطاف حركياً وشكلياً "الطبيعية أو القريبة من الطبيعي" للحقن. حيث يتم وضع طرف إبرة الحقن عند 90 درجة على النطاف، ثم يتم خفضه للضغط على الجزء الرئيسي من الذيل فوق الجزء السفلي من طبق الحقن لتمزيق غشاء البلازما. ثم يتم سحب /شفط النطاف بدءً من ذيلها. وقد تم تجربة مناورة أقسى - تثبيت اللمسة الثلاثية - عن طريق تخريب/تحطيم ذيل النطاف كالمعتاد، ولكن مرتين وأيضاً سحق الجزء الأوسط كخطوة ثالثة. وقد ثبت أن هذه المناورة غير مفيدة ٢٦.

بدلاً من ذلك، يمكن أن يتم تثبيت النطاف بواسطة نبضتين غير متلامستين بطول موجة تضخيم الضوء

ثنائي المسرى 1.48 ميكرومتر عن طريق انبعاث إشعاع محفز (الليزر) في منتصف ونهاية ذيل النطاف. أثبتت هذه التقنية أنها أكثر دقة وأسهل وتتجنب الاتصال المباشر بالنطاف ٢٧.

٥-تثبيت الخلايا الإنتاشية: يتم تثبيت البويضة بقوة بواسطة الماصة القابضة مع توجيه جسمها القطبي في موضع الساعة 12 لتجنب المرور عبر المغزل/الوشيعة الانتصافي (بالقرب من أول جسم قطبي) أثناء الحقن المجهري. خلاف ذلك، يمكن مراقبة موضع المغزل أثناء الحقن المجهري مباشرة بواسطة Polscope. من شأن جهاز المغزل الانتصافي ثنائي الانكسار العادي أن يتنبأ بتطور أفضل للأجنة المستخرجة ٢٨.

٦-حقن النطاف: يتم تركيز ماصة الحقن مع النطاف المثبتة عند طرفها مع غشاء البويضة عند الساعة 3. ثم يجب إدخاله من خلال المنطقة الشفافة (ZP) وغشاء البويضة مع بعض شفط بلازما البويضة حتى يتم رؤية كسر غشاء البويضة مع حركة مفاجئة لتحدبه حول نقطة الحقن، مصحوباً بتدفق بلازما البويضة مرة أخرى إلى الماصة. حيث البويضات ذات الغشاء الهش تتعرض للكسر المفاجئ، وهو ما يتضح من عدم وجود مقاومة عند دخول الإبرة ويعتبر مؤشراً على الانحلال. ثم يتم حقن النطاف بالجزء البلازمي للبويضة الممتص. حيث تظهر حواف نقطة الحقن عادةً شكل قمع وإلا فقد تنحل البويضة ٢٩،٣٠.

أ-زراعة الأجنة: بعد حقن البويضات، تُزرع البويضات في وسط زراعة الأجنة (خطوة واحدة أو زرع متسلسل). وقد تم تطوير الأوساط أحادية الخطوة لتطوير الزيجوت إلى مرحلة الكيسة الأريمية. قبل الضغط، وتحتاج الأجنة البشرية إلى بيروفات وأحماض أمينية غير أساسية للتغذية. بعد ذلك يستخدمون الأحماض الأمينية الأساسية والغلوكوز.

تؤثر عدة عوامل على نظام زراعة الأجنة بما في ذلك PH وتركيز الغاز في الحاضنة (ثاني أكسيد الكربون O2g)، ودرجة الحرارة، وتكرار فتح الحاضنة، وحجم قطيرة أوساط الزرع، البروتين المكمل، وزراعة مفردة أو جماعية، ووجود ROS ٣١.

تسمح الزراعة المطولة حتى مرحلة الكيسة الأريمية باختيار أفضل للجنين عند نقل الأجنة وبالتالي تقليل مخاطر الحمل المتعدد وتحسين معدلات الولادة الحية. إذ يجب مراعاة العديد من العوامل التنبؤية لاختيار الحالات المناسبة لزراعة الكيسة الأريمية، بما في ذلك احتياطي المبيض الجيد، والعمر الصغير، وتطوير> 6 أجنة عالية الجودة في اليوم الثالث.

تشمل مخاطر هذا البروتوكول عدداً أقل من الأجنة الفائضة للتجميد وتوقيف الأجنة مع عدم إجراء أي نقل للأجنة. تظهر المنشورات الحديثة استنتاجات متباينة بشأن أهمية الزراعة المطولة ٣٢،٣٣.

ب-نقل الأجنة (ET): يوصى بنقل الأجنة إلى أفضل مكان في تجويف الرحم (1.5-2 سم من قاع الرحم) دون التسبب في أي تقلصات. قد يؤدي اختيار قثطرة ET، النقل الوهمي، توجيه الموجات فوق الصوتية والوسط المحتوي على الهيالورونان إلى تغيير معدل نجاح هذه المناورة.

وتعتبر القثطرة اللينة أفضل عند مقارنتها بالقثطرة الصلبة، ولكن في حالات تضيق عنق الرحم، قد تسهل القثطرة الصلبة المناورة. ومع ذلك، قد تتسبب القثطرة الصلبة في حدوث صدمة وتقلصات الرحم والنزيف ٣٤،٣٥.

ج-الدعم الأصفري: إعطاء ناهضات ومناهضات GnRH لتقليل التنظيم أثناء التلقيح الصناعي قد يؤدي إلى تعطيل المرحلة الأصفرية وانخفاض إفراز البروجسترون؛ مع انخفاض إمكانات الزرع. وعادة ما تستخدم المكملات مع البروجسترون الخارجي لتحفيز دورات التلقيح الصناعي ٣٦.

إجراءات المختبر الإضافية:

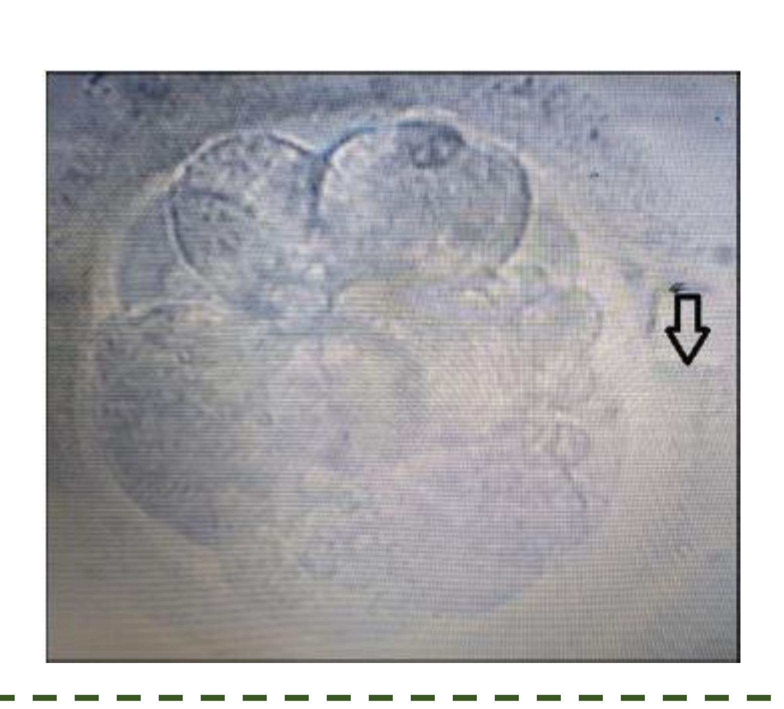
١-تنشيط البويضات: بعد الحقن المجهري، يمكن أن تسبب العديد من عوامل النطاف تقلبات الكالسيوم في سيتوبلازم البويضات وتنشيط البويضات اللاحقة. عندما يكون هناك مؤشر محدد، مثل فشل الإخصاب السابق أو النطاف الكروية، فإن تنشيط البويضات الاصطناعية (AOA) يكون مفيداً ٣٧.

تنقسم إجراءات AOA عادةً إلى ثلاث فئات: ميكانيكي عن طريق الشفط السيتوبلازمي القوي أثناء حقن النطاف، والتحفيز الكهربائي والكيميائي بواسطة حامل أيون الكالسيوم أو أيونوميسين.

لا توجد دراسات على البشر لتحديد أفضل طريقة، على الرغم من أن التحفيز الكيميائي في الخنازير كان أفضل من التحفيز الكهربائي من حيث تكون الأريمة ٣٨. بالإضافة إلى فشل الإخصاب، يُقترح أن يكون عدم الكفاءة التنموية للأجنة مؤشراً إضافياً للعلاج الأيوني، ولكن هذا الاقتراح يحتاج إلى مزيد من التأكيد ٣٩.

٢-التفقيس المساعد (AH): تم تطوير تقنيات متعددة لـ AH بهدف تحسين الزرع عن طريق حفر ثقب في ZP. وهذا يشمل التخفيف الكيميائي لـ ZP بحمض التريود، المنطقة الجزئية الحفر (PZD)، معالجات بالضغط (حركة اهتزازية لإبرة

تنتجها نبضة كهرضغطية) وليزر شكل ١٩،١. يوصى بالتفقيس المساعد عادة في حالات الشيخوخة، وانخفاض احتياطي المبيض، وارتفاع FSH، ZP سميك، تصلب المنطقة بعد الحفظ بالتبريد أو IVM، وفشل الزرع المتكرر (RIF). وتشمل المضاعفات المحتملة لـ AH تخرب القسيم الأرومي وزيادة حدوث التوائم أحادية الزيجوت ٤٠.



الشكل 19.1: التفقيس بمساعدة الليزر لجنين في مرحلة الانقسام.

(بإذن من الدكتور إيهاب فكري وفريق مختبر أطفال الأنابيب في مستشفى آدم الدولي، مصر.)

٣-طرق اختيار الحيوانات المنوية المتخصصة: Zech selector ٤١. يعتمد على اختيار النطاف المتحركة التقدمية حيث يمكن أن يتضرر كل من الحمض النووي والميتوكوندريا من خلال فواصل الخيوط، لذا فإن النطاف التي تسبح حتى الآن قد قللت بشكل كبير من معدلات انقسام الحمض النووي.

فصل ميكروفلويديك ٤٢ يعتمد على طريقة فرز النطاف مع تدفق رقائقي متوازي لفصل النطاف المتحركة ذات النوعية الجيدة.

العزل الكهربائي ٤٣ يساعد اختيار النطاف سالبة الشحنة (أقل تلفاً في الحمض النووي) على عزل النطاف، والتي تكون خالية نسبياً من تلفاً الحمض النووي، ويمكن استخدامه في ART بناءً على شحنة الغشاء.

طريقة zeta ٤٤ يعتمد على شحنة سطح النطاف. تمتلك النطاف الناضجة

شحنة كهربائية من -16 إلى -20 ملي فولت. يُطلق على الشحنة الكهربائية اسم جهد زيتا (جهد حركي كهربائي) وهو الجهد الكهربائي في المستوى الانزلاقي بين غشاء الحيوانات المنوية ومحيطه. هذه الطريقة بسيطة للغاية وتستلزم فقط إمساك أنبوب العينة في اليد التي يرتديها القفاز وتدويره ثلاث دورات للحصول على الشحنات المطلوبة. مع فرز الخلايا المنشطة مغناطيسياً MACS ٤٥ الموت الخلوي المبرمج وانقسام الحمض النووي للنطاف لها تقارب مع المجالات المغناطيسية المقترنة ببروتينA5 annexin 5 (علامة موت الخلايا المبرمج للنطاف). حيث يفصل مجال مغناطيسي ضعيف تلك عن النطاف العادية.

فيزيولوجيا الحقن المجهري (PICSI): يستلزم PICSI اختيار النطاف عن طريق الارتباط بحمض الهيالورونيك.

يحيط حمض الهيالورونيك بالمنطقة الشفافة كجزء من منشأ الركام ويوجد ارتباط وثيق بين درجات الارتباط إما بحمض الهيالورونيك أو الهيميزونا، وبالتالي فإن الحيوانات المنوية المرتبطة بحمض الهيالورونيك ناضجة، ولا تحتوي على بقايا سيتوبلازمية، يخضع لتبادل هيستون-بروتامين في النواة، ولا يُظهر أي تدهور في الحمض النووي، أو تفاعل أكروسومي، وله شكل طبيعي، ولديه تواتر منخفض من اختلالات الصبغيات ٤٦.

حقن النطاف المختارة شكلياً داخل الهيولى (IMSI): يمكن للنطاف التي تحتوي على كميات كبيرة من تلف الحمض النووي أن تخصب البويضة وتنتج الأجنة ولكن مع نمو ضعيف للجنين، ومعدلات الزرع المعيبة. وقد يؤدي التكبير العالي إلى تحسين اختيار الحيوانات المنوية دون الإضرار بها ٤٧.

يمكن أن يؤدي التكبير العالي أيضًا إلى استبعاد النطاف غير الناضجة ذات الكروماتين الموسع ٤٨.

أدى الحقن المجهري للبويضات للنطاف المختارة بشكل فردي (IMSI) مع شكل نووي طبيعي شكلياً ومحتوى عضوي محدد بدقة (على سبيل المثال، جسيم طرفي) إلى معدلات حمل أفضل مقارنة بالحقن المجهري التقليدي. يتم إجراء IMSI باستخدام مجهر مقلوب مع بصريات عالية القوة وتصوير رقمي يسمح بتكبير النطاف حتى 6000 مرة، مقارنة بالمجهر التقليدي 400 مرة باستخدام الحقن المجهري ٤٩.

٤- الطرق غير الباضعة لانتقاء الأجنة: هناك علاقة بين تحليل وسط المزرعة المستهلكة والإمكانات التنموية للأجنة والنتائج السريرية. يمكن للتحليل الأيضي باستخدام المقايسات الطيفية الكشف عن المستقلبات الخلوية

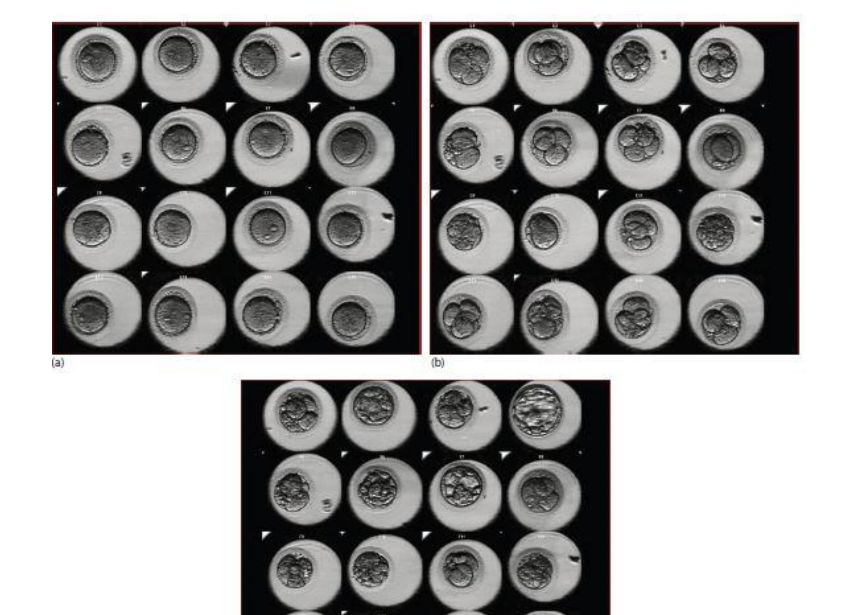
والسماح بالتحليل الكمي للحمض النووي الريبي المرسال في البيئة المحيطة ٥٠،٥١.

تم استخدام التصوير المستمر للأجنة كمؤشر لتطور الجنين. قد تخيل أصل التطور الجنيني لعدة مرات على مدار فترة زراعة الجنين بأكملها بسبب الآثار الضارة لتعرض الجنين لدرجات حرارة منخفضة وتغيير ظروف PH خارج الحاضنة ٥٢.

لقد سمح تطوير أنظمة الاستزراع المتخصصة التي تسمح بالتصوير الفوتوغرافي بفاصل زمني دون الحاجة إلى إزالة الأجنة من الحاضنة بالمراقبة المستمرة للأجنة وتم تصميم العديد من الخوارزميات الشكلية الحركية لاختيار الأجنة ذات إمكانات الزرع الأفضل شكل ١٩،٢.

في عام Petersen et al 2016 ٥٣.

انتقد الخوارزميات الشكلية الحركية السابقة التي تم تطويرها لاختيار الأجنة من خلال دراسة التحليل التخميني وقدمت نظام تسجيل جديد (KIDscore) يعتمد على معادلتين وتوقيتين. كلما زادت الدرجة التي حددتها KIDscore، كلما وصلت الأجنة إلى مرحلة الكيسة الأريمية في اليوم الخامس، وكانت جودة الأكياس الأريمية أفضل.



الشكل 19.2: مراحل الجنين المختلفة كما ترصدها تقنية الفاصل الزمني: (أ) ٦ ساعات بعد الحقن المجهري ؛ (ب) اليوم الثاني، (ج) اليوم الخامس.

الحقن المجهري، حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى. (بإذن من الدكتور إيهاب فكري وفريق معمل التلقيح الاصطناعي، مستشفى آدم الدولي، مصر).

٥- PGT: في الأصل، تم إجراء فحص اختلال الصيغة الصبغية بواسطة PGT عن طريق خزعة الجنين في مرحلة الانقسام وتحليل الكروموسوم باستخدام التألق في التهجين الموضعي (FISH)؛ لكن هذه التقنية توقفت حيث لم يتم تحليل جميع الكروموسومات والأهم من ذلك أن حدوث الفسيفساء كان أكثر تكرارا في أجنة اليوم الثالث.

يقوم أخصائيو التلقيح الاصطناعي حالياً بإجراء خزعة من الأديم الظاهر المغذي لليوم الخامس على الأكياس الأريمية باستخدام تقنيات تشخيص جزيئي أكثر دقة بما في ذلك تقنيات المصفوفات الدقيقة أو تسلسل الجيل التالي NGS٥٤. يتم استخدام الصمام الثنائي LASER للحصول على فتحة صغيرة في ZP ويتم شفط حوالي ثلاث خلايا من الأديم الظاهر المغذي مع شفط معتدل لكل كيسة أريمية شكل ١٩،٣.

لا يمكن استخدام تقنية المصفوفات الدقيقة المعتمدة على التهجين الجيني المقارن (aCGH) لاختبار الإزفاء المتوازن (عمليات النقل المتبادل أو إزفاء روبرتسوني، والانقلابات، والإدخالات)، وبعض عمليات الإزفاء غير المتوازنة مثل الطفرات النقطية، توسعات ثلاثي النوكليوتيد، وعمليات الحذف الصغيرة، والتضاعف لأنها تتجاوز دقة الطريقة بينما يمكن لـ NGS.

لا تزال نفس المخاوف بشأن فسيفساء الأجنة، والتصحيح الذاتي، وتقييد الخلايا غير الطبيعية في الأديم الظاهر المغذي حتى بعد استخدام تقنيات التشخيص الجزيئي الحديثة ٥٥.



الشكل 19.3: خزعة الأديم الظاهر المغذي. (بإذن من الدكتور إيهاب فكري وفريق مختبر أطفال الأنابيب في مستشفى آدم الدولي، مصر).

٦- الزراعة المساعدة ذاتية المنشأ في بطانة الرحم: تم تطويرها لتحسين إمكانات نمو الجنين عن طريق استخدام خلايا بطانة الرحم في المختبر للزراعة. في دورة سابقة، يتم أخذ خزعة من بطانة الرحم من 5 إلى 12 يوماً بعد الإباضة يتبعها عزل الخلايا اللحمية والغدية وحفظها بالتبريد. تتم عملية الانحلال في يوم حقن HCG ويتم زرع اللواقح الناتجة على طبقة من تلك الخلايا.

السيتوكينات مثل الخلايا المحببة - مستعمرة البلاعم - عامل محفز (GM-CSF) من خلايا بطانة الرحم هي العوامل الرئيسية للنجاح. قضايا RIF مرشحة لذلك ٥٦.

٧- مناورات بطانة الرحم عند نقل الجنين: إصابة بطانة الرحم الموضعية في الطور الأصفري من الدورة قبل إجراء تحفيز المبيض لتحسين الانغراس في الحالات التي لا يوجد فيها تفسير لـ RIF.

تم الافتراض أن المعالجة الميكانيكية لبطانة الرحم يمكن أن تعزز التقبل عن طريق تعديل التعبير الجيني لبعض عوامل الانغراس (مثل غليكودلين أ). يمكن تأذي بطانة الرحم هذه عن طريق خزعة أو تنظير الرحم، ومن المفترض أن خزعة بطانة الرحم أكثر فعالية من تنظير الرحم ٥٧.

أفاد بعض المحققين بعدم وجود فائدة من سحج بطانة الرحم، وأثبت تحليل مجموعة فرعية تأثير ضار في حالات RIF ٥٨.

استخدام نظام الغسيل الدقيق داخل الرحم لإدخال تركيزات منخفضة من هرمون hCG في بطانة الرحم في المرحلة الأصفرية (اقترح البعض مباشرة بعد سحب البويضات)، أظهر معدلات انغراس أفضل. إنه يعمل بطريقة أوتوقراطية - juxtracrine. تمت زيادة عوامل نمو بطانة الأوعية الدموية بواسطة HCG

لتأكيد دوره في تكوين الأوعية الدموية، التوّعي، توضع المشيمة بالنسبة لبطانة الرحم.

تمت مناقشة فائدة نظام الغسيل الدقيق من قبل محققين آخرين ٥٩.

٨-مراقبة العينة: في مركز التلقيح الاصطناعي، يمكن أن يكون التعرف الخاطئ على العينة البيولوجية كارثة للمرضى والعيادة وموظفي العيادة. من المرجح أن تكون الأخطاء أكثر مع الإجراءات التي تكون قبل التحليل (على سبيل المثال، تحديد المريض، التواصل بين المكونات السريرية والمخبرية للفرد) وما بعد التحليل (على سبيل المثال، تسجيل النتائج والإبلاغ عنها) ٦٠.

يجب أن تكون أنظمة المراقبة هي القاعدة، لكن نظام المراقبة اليدوي كان له السلبيات التالية: التلقائية الواعية، والتلقائية اللاإرادية، والمساءلة المبهمة، والإجهاد، الجهل المتعمد. لذلك تم تطوير أنظمة الإلكترونية باستخدام ماسح ضوئي للباركود الذي قد يستخدم أشعة الضوء أو الموجات الكهرومغناطيسية ٦١.

٩-مقاييس جودة المختبر: يمكن أن تؤثر جودة الهواء والضوء ودرجة الحرارة في مختبر التلقيح الاصطناعي على نمو الجنين. جودة الهواء، على سبيل المثال، مهمة لأن المركبات العضوية المتطايرة (VOCs) والمواد الجزيئية ضارة بالجنين.

يمكن للهواء المرشح من خلال مصفاة "مرشحة" جزيئات الهواء عالية الفعالية HEPA تحت ضغط إيجابي أن يقلل بشكل كبير من تلك العوامل الضارة ٦٢،٦٣.

المضاعفات:

من حيث الشدة، تشمل مضاعفات الحقن المجهري متلازمة فرط تنبيه المبيض (OHSS)، والحمل الهاجر، والحمل المتعدد، ومضاعفات الفترة المحيطة بالولادة، والآثار الجانبية للأدوية، ومضاعفات الإجراء الجراحي.

OHSS هو اختلاط علاجي المنشأ ناتج عن تأثير HCGعلى جريبات المبيض المتنامية مع حركة السائل الغني بالبروتين (الارتشاح) إلى الحيز خارج الأوعية الدموية.

وهذا من شأنه أن يؤدي إلى عدم توازن الكهارل، وتركيز الدم، والانصباب الجنبي أو التامور، واختلال وظائف الكبد والكلية، وحتى الموت. يقدر معدل الإصابة بمتلازمة فرط تحفيز المبيض بـ 0.4-10٪ ٦٤.

الحمل متعدد الحمل كأحد الآثار الجانبية للعلاج بال ART يسبب مخاطر على الأم والجنين. لدى الجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM) وجمعية تقنيات المساعدة على الإنجاب (SART) إرشادات لتحديد العدد المناسب من الأجنة المنقولة للحد من هذه المضاعفات.

على سبيل المثال، أوصوا بنقل ما لا يزيد عن اثنين من الأجنة (إما جنين في مرحلة الانقسام أو كيسة أريمية) إلى الإناث الشابات (أقل من 35 عامًا) ٦٥.

ويمكن ملاحظة الحمل الهاجر بشكل متكرر أكثر باستخدام ART ٦٦.

وقد أظهرت حالات الحمل بعد التلقيح الاصطناعي ارتفاع معدل حدوث المضاعفات، مثل سكري الحمل أو تسمم الحمل ٦٧.

يُذكر أيضًا أن النساء المصابات بالعقم، حتى لو لم يكن لديهن علاج بالART، أكثر عرضة لمخاطر النتائج التوليدية والفترة المحيطة بالولادة. وبعد ضبط العمر والحالة الإنجابية، كان لدى النساء ذوات الخصوبة نسبة أكبر من حالات مقدمات الارتعاج والمشيمة المنزاحة جزئياً ٦٨.

التواء المبيض مفرط التنبيه هو اختلاط نادر يحدث بنسبة 0.08-0.13٪ ٦٩.

تشمل المضاعفات المتعلقة بإجراء سحب البويضات، النزيف وخراج المبيض والناسور الحالبي المهبلي وثقب بطانة الرحم ٧٠.

نتائج الفترة المحيطة بالولادة من العلاج بالART:

تم إجراء دراسات السلامة المتعلقة بنتائج التلقيح الاصطناعي / الحقن المجهري مقابل التلقيح الاصطناعي وحده في فترة ما حول الولادة والنمو الطبي والنفسي لهؤلاء الأطفال بشكل متكرر منذ السنوات الأولى من الحقن المجهري.

كانت حالات الحمل بالحقن المجهري مشابهة لطرق التلقيح الاصطناعي وطرق المعالجة بال ART الأخرى، حتى عند الأخذ بالحسبان النطاف البربخية أو الخصوية ٧١،٧٢.

كانت دراسات المتابعة السابقة مطمئنة، مشيرة إلى أن الأطفال الذين ولدوا بعد الحقن المجهري أو التلقيح الاصطناعي لديهم نفس التطور المعرفي والحركي واللغوي مثل أولئك الذين ولدوا بعد الحمل دون مساعدة ٧٣،٧٤.